Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.
(Direktor Prof. Dr. S. Janssen)

DIE SCHILDDRÜSENWIRKSAME SUBSTANZ DES HYPOPHYSEN-VORDERLAPPENS

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia legendi

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

Arnold Loeser

Freiburg im Breisgau

1934

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.
(Direktor Prof. Dr. S. Janssen)

DIE SCHILDDRÜSENWIRKSAME SUBSTANZ DES HYPOPHYSEN-VORDERLAPPENS

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia legendi

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

Arnold Loeser

Freiburg im Breisgau

1934

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Einleitung.

Die Entwicklung der Erkenntnis von den engen Wechselbeziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse läßt sich deutlich in drei Zeitabschnitte gliedern.

Die erste Periode wird eingeleitet durch die ausschließlich auf Grund morphologischer Untersuchungen festgestellten Schilddrüsenveränderungen nach operativer Entfernung der Hypophyse (Adler[1], Allan[2], Hoskins und Hoskins[3], Spaul[4], Smith[5], Uhlenhuth und Schwarzbach[6] u. a. m.).

Die zweite Periode beginnt mit der Darstellung schilddrüsenwirksamer Vorderlappenextrakte, die aus der frischen oder getrockneten Hypophyse bereitet wurden (Loeb und Bassett[7], Silberberg[8], Aron[9], Janssen und Loeser[10] u. a.). Sämtliche Beobachtungen dieses Zeitabschnittes beziehen sich fast ausnahmslos auf die histologische Umformung der Schilddrüse. Die naheliegende Frage, ob damit auch eine Funktionsverschiebung der Drüse verbunden ist, wird nur von wenigen Autoren beantwortet (Schockaert[11], Loeser[12]). Ihren Abschluß findet diese Zeitspanne durch die Untersuchungen von Junkmann und Schoeller[13], sowie Loeser[14], denen es unabhängig voneinander gelang, den schild-

---

[1] Adler: Roux Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **39**, 21 (1914). — [2] Allan: Science **44**, 735 (1916). — [3] Hoskins u. Hoskins: Endocrinilogy **4**, 1 (1920). — [4] Spaul: Brit. J. of exp. Med. **2**, 33 (1924). — [5] Smith, Pl. E.: Amer. J. of physiol. **80**, 114 (1927). — [6] Uhlenhuth u. Schwarzbach: Proc. of the soc. f. exp. Biol. a. Med. **26**, 149—151 (1929). — [7] Loeb u. Bassett: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 860 (1929). — [8] Silberberg: Ebenda **27**, 166 (1929); Krankheitsforschung **8**, 171 (1930). — [9] Aron: C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 682 (1929); Rev. franç. d'Endocrinologie **6**, 472—520 (1930); Physiologie de l'hypophyse Strasbourg 1933, S. 24. — [10] Janssen u. Loeser: Arch. f. exper. Path. **163**, 526 (1931). — [11] Schockaert: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 306—308 (1931); — Schockaert u. Foster: J. of biol. Chem. **95**, 91 (1932). — [12] Loeser: Arch. f. exper. Path. **163**, 532 (1931). — [13] Junkmann u. Schoeller: Klin. Wschr. **1932**, S. 1176/77. — [14] Loeser: Ebenda **1932**, S. 1271/72; Arch. f. exper. Path. **166**, 696 (1932).

drüsenwirksamen Stoff des vorderen Lappens der Hypophyse, das thyreotrope Hormon, von den übrigen Inkreten des Hirnanhanges abzutrennen.

In der dritten Periode setzen die Untersuchungen über die Wirkungen und den Wirkungsmechanismus des isolierten Hormons auf den Organismus ein (Schittenhelm und Eisler[15], Oehme, Paal und Kleine[16], Eitel und Loeser[17], Grab[18], Schneider und Widmann[19], Eitel, Krebs, Loeser[20], Eitel, Löhr, Loeser[21], Loeser[22], Krayer[23], Loeb[24], Schoedel[25] u. a. m.). Voraussetzung für den Eintritt der Wirkung ist die Gegenwart der Schilddrüse. Mit der anatomischen Umwandlung geht gleichzeitig auch eine funktionelle Umstellung der Drüse einher. Diese Umstellung bleibt naturgemäß für den Gesamtorganismus nicht ohne Folgen. Sekundär treten jetzt Erscheinungen auf, die nicht mehr direkt auf die thyreotrope Substanz zu beziehen, sondern als Ausdruck der durch die Vorderhypophyse bedingten Mehrproduktion von Schilddrüseninkret aufzufassen sind. Es sind dieselben Veränderungen, die das bekannte Symptomenbild der menschlichen Hyperthyreose ausmachen (Steigerung des Grundumsatzes, Exophthalmus, Tachykardie, Tremor, Glykogenverarmung der Leber) und die wir auch durch Schilddrüsenverfütterung oder Injektion von Thyroxin im Experiment reproduzieren können. Diese funktionellen Erscheinungsformen müssen in Verbindung mit dem morphologischen Bilde als unmittelbare Folge der Leistungssteigerung der Schilddrüse und damit als echte Hyperthyreose angesehen werden.

Die Auffindung eines thyreotropen Stoffes in der Vorderhypophyse macht den maßgebenden Einfluß des Hirnanhanges bei der Entstehung gewisser Schilddrüsenerkrankungen wahrscheinlich. Die restlose Aufdeckung aller zwischen Schilddrüse und Hypophyse bestehenden Zusammenhänge ist deshalb über ihre theoretische Bedeutung hinaus für die Praxis von größter Wichtigkeit.

Der experimentellen und klinischen Forschung ist es vorerst gelungen, den Wirkungsbereich der thyreotropen Substanz in großen Umrissen festzulegen. Die Kennzeichnung der Substanz, ihre Wirkungsbedingungen und ihre Beziehungen zu anderen Organen mit innerer Sekretion aufzuzeigen, ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

---

[15] Schittenhelm u. Eisler: Klin. Wschr. **1932**, S. 1092—1096; Schittenhelm: Med. Klin. **1932**, S. 275. — [16] Oehme, Paal u. Kleine: Klin. Wschr. **1932**, S. 1449—1451; Arch. f. exper. Path. **171**, 61 (1933). — [17] Eitel u. Loeser: Arch. f. exper. Path. **167**, 385—403 (1932); Klin. Wschr. **1932**, S. 1669; **1932**, S. 1748. — [18] Grab: Arch. f. exper. Path. **167**, 313, 413; **168**, 714 (1932). — — [19] Schneider u. Widmann: Dtsch. Z. f. Chir. **238**, 211, 236, 405 (1932); **241**, 15 (1933). — [20] Eitel, Krebs, Loeser: Klin. Wschr. **1933**, S. 615—617. — [21] Eitel, Löhr, Loeser: Ebenda **1933**, S. 1776; Arch. f. exper. Path. **173**, 205 (1933). — [22] Loeser: Klin. Wschr. **1933**, S. 1614; Arch. f. exper. Path. **173**, 62 (1933). — [23] Krayer: Arch. f. exper. Path. **171**, 473 (1933). — [24] Loeb: Klin. Wschr. **1932**, S. 2121—2125 u. 2156—2160. — [25] Schoedel: Arch. f. exper. Path. **173**, 314 (1933).

Eigenschaften und Vorkommen der schilddrüsenwirksamen Substanz des Hypophysenvorderlappens.

1. Chemische und physikalische Eigenschaften.

Die Isolierung des thyreotropen Wirkstoffes aus den wässerigen Extrakten der Drüse gelang fast gleichzeitig und unabhängig voneinander Junkmann und Schoeller[13], sowie Loeser[26] im Jahre 1932. Zur Gewinnung werden schonend getrocknete und feingepulverte Vorderlappen vom Rind mit einer Ammoniumhydroxydlösung geeigneter Konzentration so lange bei Zimmertemperatur ausgezogen, bis der Rückstand keine thyreotrope Wirkung an der Schilddrüse mehr entfaltet. Die gewonnenen, die aktive Substanz enthaltenden Lösungen werden sodann mit Trichloressigsäure enteiweißt und die eiweißfreie Flüssigkeit zur Isolierung des schilddrüsenwirksamen Stoffes mit Aceton versetzt. Der sich hierbei bildende weiße Niederschlag wird nach längerem Stehen von der Flüssigkeit getrennt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Durch Behandlung dieses Produktes mit Methylalkohol, Wiederauflösen in Wasser und erneute Fällung mit Aceton erhält man nach dem Trocknen ein säurefreies, in Wasser leicht lösliches Präparat (Loeser[14]).

Junkmann und Schoeller[13] verwenden zur Isolierung des thyreotropen Wirkstoffes ein anderes, in seinen Einzelheiten nicht näher beschriebenes Verfahren. Als Extraktionsmittel dient hier Wasser. Im Gegensatz zu der oben angeführten Methode wird das Hormon der wässerigen Lösung durch Adsorption entzogen und die Adsorbate als Ausgangsmaterial zur Herstellung und Reinigung der aktiven Substanz verwandt. Durch dieses Vorgehen gelingt es, sehr reine und hochwirksame Präparate zu gewinnen.

Der thyreotrope Wirkstoff ist ein weißes amorphes, in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien leicht lösliches Pulver. Die wässerigen Lösungen sind schwach gelb gefärbt. Wässeriger Methyl- oder Äthylalkohol sowie wässeriges Aceton sind ebenfalls als Lösungsmittel geeignet. Trotzdem läßt sich die Isolierung der aktiven Substanz durch Extraktion der Drüsen mit wässerigem Alkohol nach den Angaben von Junkmann und Schoeller[13] sowie eigenen Erfahrungen nur mit sehr schlechter Ausbeute durchführen. In organischen Lösungsmitteln wie Äther, absolutem Alkohol, Chloroform, Aceton, Pyridin, Pentachloräthan u. a. ist die Substanz nicht löslich.

Durch kolloidales Eisenhydroxyd, Kaolin, Tierkohle u. a. Stoffe (Junkmann und Schoeller[13], Oehme, Paal, Kleine[27]) wird das thyreotrope Hormon sehr leicht adsorbiert. Pikrinsäure, Pikrolonsäure,

---

[26] Loeser: Klin. Wschr. **1932**, S. 1271, 1272; Arch. f. exper. Path. **166**, 696 (1932). — [27] Oehme, Paal u. Kleine: Klin. Wschr. **1932**, S. 1449—1451.

Phosphorwolframsäure, Mercurichlorid, Goldchloridchlorwasserstoffsäure, Silbernitrat u. a. erzeugen in Lösungen der bei der Isolierung erhaltenen schilddrüsenwirksamen Niederschläge Fällungen.

Der thyreotrope Wirkstoff ist thermolabil (Janssen und Loeser[28], Oehme, Paal[29], Eitel und Loeser[30]). Er wird von Kollodium-, Pergamentmembranen sowie Ultrafiltern zurückgehalten (Junkmann und Schoeller[13]). Nach Oehme, Paal und Kleine[31] sollen dagegen auch Ultrafiltrate ihr schilddrüsenaktivierendes Vermögen behalten. Peroral ist die Substanz nicht wirksam (Janssen und Loeser[28], Oehme und Paal[32]).

In vollkommen trockenem Zustande ist das thyreotrope Hormon unbeschränkt haltbar. Bei Zutritt von Feuchtigkeit oder in wässeriger Lösung (Loeser[14], Junkmann und Schoeller[13]), insbesondere bei Gegenwart von Alkali nimmt die Wirksamkeit dagegen rasch ab. Dieser Wirksamkeitsverlust ist, wie die nachstehenden quantitativen Versuche zeigen, abhängig von der Wasserstoffionenkonzentration des Lösungsmittels und der Zeit der Aufbewahrung.

Methode. Sterile Lösungen von je 60 MsE. (Meerschweincheneinheiten) der thyreotropen Substanz *, deren p_H bekannt war **, wurden in Ampullen eingeschmolzen bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach 6- bzw. 21tägigem Lagern wurden die Ampullen geöffnet und der Inhalt auf seine Wirksamkeit untersucht. Testtiere waren junge Meerschweinchen. Als Vergleichsobjekt diente die Thyreoidea eines an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit je 20 MsE. behandelten und am 4. Tage getöteten Tieres. Zum Unterschied von den gleichgehaltenen Testtieren wurde der Kontrolle das Hormon (dreimal 20 MsE.) in physiologischer Kochsalzlösung gelöst zugeführt. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte in der Weise, daß die histologischen Veränderungen der Schilddrüsen schematisch in verschiedene Grade eingeteilt wurden. Dabei ergeben sich mehrere Stufen, von der normalen „ruhenden" bis zur vollständig kolloidfreien basedowifizierten Drüse.

Die Einzelheiten dieser Bestimmungen sind in den Tabellen 1 und 2 übersichtlich dargestellt.

Die zahlenmäßigen Ergebnisse der Versuche sind aus der Abb. 1 ersichtlich. Abnahme bzw. vollständiger Verlust der Wirksamkeit tritt auf bei p_H 1,16, 2,93, 6,9 und 12,88. Der Hormongehalt der Lösungen wird dagegen nicht vermindert bei p_H 9 und erfährt nur geringe Einbuße bei p_H 5,2 und 10,79. Die Veränderung des Wirkstoffgehaltes geht parallel mit der Prüfzeit und ist abhängig vom p_H des Lösungsmittels.

---

[28] Janssen u. Loeser: Arch. f. exper. Path. **163**, 526 (1931); Loeser: Ebenda **166**, 699 (1932). — [29] Oehme u. Paal: Ergebn. d. inn. Med. **44**, 248 (1932); Oehme, Paal u. Kleine: Arch. f. exper. Path. **171**, 59 (1933) — [30] Eitel u. Loeser: Ebenda **167**, 401 (1932). — [31] Oehme, Paal u. Kleine: Ebenda **171**, 58 (1933). — [32] Oehme u. Paal: Ergebn. d. inn. Med. **44**, 249 (1932).

* Für die Überlassung des notwendigen Versuchsmaterials spreche ich auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. phil. Dr. med. h. c. Schoeller (Schering-Kahlbaum A.-G.) meinen verbindlichsten Dank aus. — ** Die p_H-Messungen mit der Gaskette wurden in liebenswürdiger Weise von Herrn Privatdozent Dr. Seith ausgeführt.

Tabelle 1. Haltbarkeitsbestimmungen schilddrüsenwirksamer Extrakte bei verschiedenem p_H. Prüfzeit: 6 Tage.

Tier Nr.	Thyreotropes Hormon in MsE. Tagesmenge	Thyreotropes Hormon in MsE. Gesamtmenge	p_H	Zustand der Schilddrüse	Wirkungsgrad
285	20	60	1,16	Im Zentrum starke Epithelveränderungen und Kolloidschwund	25
284	20	60	2,93	Wie Nr. 285	25
297	20	60	5,2	Epithel stark erhöht, Kolloid bis auf die Randpartien resorbiert	75
288	20	60	6,9	Mäßige Epithelveränderung im Zentrum, Kolloid fast vollständig erhalten	10
283	20	60	9	Sehr starke Epithelveränderungen und Kolloidschwund in der ganzen Drüse	100
295	20	60	10,79	Wie Nr. 297	75
290	20	60	12,88	Normale Drüse	0

Tabelle 2. Haltbarkeitsbestimmungen schilddrüsenwirksamer Extrakte bei verschiedenem p_H. Prüfzeit: 21 Tage.

Tier Nr.	Thyreotropes Hormon in MsE. Tagesmenge	Thyreotropes Hormon in MsE. Gesamtmenge	p_H	Zustand der Schilddrüse	Wirkungsgrad
757	20	60	1,16	Normale Drüse	0
483	20	60	2,93	Geringe Epithelerhöhung im Zentrum, Kolloid erhalten	0—5
767	20	60	5,2	Epithelveränderungen im Zentrum, Kolloid stellenweise resorbiert	5—10
246	20	60	6,9	Wie Nr. 483	0—5
761	20	60	9	Mäßige Epithelerhöhung im Zentrum, Kolloid fast vollständig erhalten	10
769	20	60	10,79	Wie Nr. 761	10
762	20	60	12,88	Normale Drüse	0

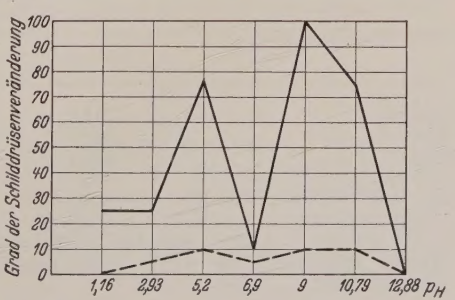


Abb. 1. Die Abhängigkeit des Wirksamkeitsverlustes thyreotrop aktiver Lösungen vom p_H des Lösungsmittels und der Aufbewahrungszeit. Abszisse: p_H-Werte. Ordinate: Grad der histologischen Schilddrüsenveränderungen. Die zugeführte Dosis beträgt pro Tier 3×20 MsE. Die Veränderungen des Vergleichspräparates (siehe Text) wurden willkürlich mit 100 bezeichnet.

——— Prüfzeit: 6 Tage.
-------- Prüfzeit: 21 Tage.

2. Wertbestimmung.

Die Methode der Wertbestimmung der thyreotropen Substanz des Hypophysenvorderlappens ist eine biologische. Eine Einheit ist die Menge, die bei einem von zwei Meerschweinchen in der Schilddrüse gerade die ersten deutlichen Zeichen der Basedowifizierung hervorruft (Junkmann und Schoeller[13]). Die praktische Ausführung ist einfach: Die auszuwertenden Präparate werden fraktioniert an drei aufeinander folgenden Tagen jungen 100—200 g schweren Meerschweinchen (Aron[9]) intraperitoneal zugeführt. Am vierten Tage werden die Tiere getötet und die entnommenen Schilddrüsen nach entsprechender Vorbehandlung histologisch untersucht. Das mikroskopische Bild ist unverkennbar: Hohes, zum Teil mehrschichtiges Epithel, Deformierung der Acini sowie weitgehender Kolloidschwund mit Zeichen der überstürzten Auflösung sind die sicheren Merkmale der durch ein wirksames Präparat veränderten Drüse.

Versuche, die den morphologischen Umbildungen entsprechenden Gewichtszunahmen der Schilddrüsen als Grundlage einer Auswertungsmethode zu verwenden, haben sich nicht bewährt (Aron[33]).

3. Vorkommen.

Die thyreotrope Substanz wurde bisher in den Vorderlappen von Rind, Schwein (Oehme, Paal, Kleine[34]), Ratte (Loeb[35], Junkmann und Schoeller[13]), Kaninchen, Katze und Meerschweinchen (Loeb[36]) nachgewiesen. Den höchsten Hormongehalt zeigte die Rattenhypophyse, den geringsten die Hypophyse des Meerschweinchens. Nach Junkmann und Schoeller[13] gelingt es, aus 1 kg getrockneter Vorderlappen vom Rind $^1/_4$—$^1/_2$ Million Meerschweincheneinheiten des thyreotropen Wirkstoffes zu gewinnen. Mit Hilfe dieses Befundes läßt sich nun der Hormongehalt der Einzelhypophyse annähernd schätzen. Nach eigenen Erfahrungen verliert der Vorderlappen beim Trocknen (Aceton) etwa $^5/_6$ seines Frischgewichtes. Der frische Rindervorderlappen wiegt durchschnittlich etwa

Tabelle 3.
Wirkstoffgehalt des Hypophysenvorderlappens.

Tierart	Vorderlappengewebe in mg		Injizierte Menge in mg (trocken)	Wirkungsgrad *
	frisch	in Aceton getrocknet		
Schwein	2144	200	3	100
Rind	5400	970	15	100
Pferd	3580	620	15	75

* Erklärung siehe S. 701.

[33] Aron: C. r. Soc. Biol. **105**, 581 (1930). — [34] Oehme, Paal, Kleine: Klin. Wschr. **1932**, S. 1449—1451. — [35] Loeb: Ebenda **1932**, S. 2156. — [36] Loeb: Ebenda **1932**, S. 2156.

1 g. Berechnet man nun unter Zugrundelegen dieser Zahlen den Hormongehalt der Einzeldrüse, so erhält man Werte, die zwischen 41—83 Einheiten schwanken. Nach Schoedel[37] enthält 1 g frischer Rindervorderlappen etwa 43 MsE. thyreotropes Hormon. Die schilddrüsenaktivierende Wirkung getrockneten Hypophysenvorderlappengewebes von Rind, Pferd und Schwein zeigt die Tabelle 3 (eigene Untersuchung).

Durch die Untersuchungen von Aron und seinen Schülern[38] wurde gezeigt, daß Liquor, Blut und Harn, in Mengen von 15 ccm jungen Meerschweinchen in die Bauchhöhle injiziert, die gleichen, wenn auch schwache Veränderungen der Schilddrüse bedingen, wie die Zufuhr von Vorderlappenextrakten. Der Harn von schilddrüsenlosen Individuen soll dabei stärker wirken, als der von Normalpersonen oder Basedowkranken. Nachuntersucher (Janssen und Loeser[39], Del Castillo und Magdalena[40], Loeb[41] u. a.) konnten die Aronschen Befunde nicht bestätigen. Dagegen gelang es Paal und Kleine[42] mit dem aus Harn hergestellten Präparat „Prähormon" Schilddrüsenveränderungen bei Meerschweinchen auszulösen. Ebenso konnte Nielsen[43] in neuerer Zeit nachweisen, daß menschlicher Harn, jungen Kaninchen intravenös injiziert (2×8 ccm), die Schilddrüse aktiviert.

Die Frage nach dem Vorkommen der schilddrüsenwirksamen Substanz in Körperflüssigkeiten ist also immer noch unentschieden. Im Nachstehenden wurde nun mit Hilfe der eingangs kurz skizzierten Methode versucht, festzustellen, ob Blut und Harn thyreotrop wirksame Stoffe enthalten.

Methode. Als Versuchstiere dienten kräftige Hunde. Das Blut wurde aus der in Lokalanästhesie freigelegten A. femoralis des Tieres entnommen und anschließend in die zehnfache Menge Aceton übergeführt. Der hierbei sofort entstehende Niederschlag wird nach kurzem Stehen durch Dekantieren von der überstehenden Flüssigkeit getrennt, in der Zentrifuge abgeschleudert und über Phosphorpentoxyd aufbewahrt. Nach dem Trocknen wird das erhaltene Material gepulvert und zweimal je 12 Stunden mit 1,2%iger wässeriger Ammoniumhydroxydlösung auf der Schüttelmaschine extrahiert. Flüssigkeit und Rückstand werden getrennt und die klare Lösung vorsichtig mit 20%iger Trichloressigsäure versetzt. Nach dem Abschleudern des gebildeten Eiweißniederschlages wird die Flüssigkeit in die zehnfache Menge Aceton eingetragen. Nach zwölfstündigem Stehen im Eisschrank wird der entstandene weiße Niederschlag vom Aceton getrennt, mehrmals mit Alkohol und Äther gewaschen und getrocknet. Das so gewonnene grauweiße Pulver wird zur Prüfung auf seine schilddrüsenaktivierende Wirkung in physiologischer Kochsalzlösung gelöst jungen Meerschweinchen injiziert.

[37] Schoedel: Arch. f. exper. Path. **173**, 326 (1933). — [38] Aron u. Klein: C. r. Soc. Biol. **103**, 702 (1930); Aron: Ebenda **105**, 585 (1930). — [39] Janssen u. Loeser: Arch. f. exper. Path. **163**, 528 (1931). — [40] Del Castillo u. Magdalena: Rev. Soc. argent. Biol. **7**, 458 (1931) (spanisch), zit. n. Ronas Ber. **66**, 455 (1932). — [41] Loeb: Klin. Wschr. **1932**, S. 2156. — [42] Paal u. Kleine: Beitr. pathol. Anat. **91**, 338 (1933); Oehme u. Paal: Ergebn. d. inn. Med. **44**, 248—251 (1932); Kleine: Arch. f. Gynäk. **152**, 39 (1932). — [43] Nielsen: Klin. Wschr. **1933**, S. 508.

Die Ergebnisse der ausgeführten Wertbestimmungen sind kurz folgende:

Morphologische Unterschiede zwischen der Struktur der Schilddrüsen normaler Meerschweinchen und der Drüsen der behandelten Testtiere (Extrakt aus 900 ccm Blut) waren unter den angegebenen Bedingungen nur einmal nachzuweisen. Die Veränderungen waren jedoch zu wenig ausgeprägt, um sichere Angaben über die Anwesenheit der thyreotropen Substanz im Blute normaler Hunde zu geben. Ebensowenig Erfolg hatten auch, wie die Tabelle 4 zeigt, die Untersuchungen, bei denen jungen Kaninchen Hundeserum intravenös injiziert wurde.

Tabelle 4.

Die Wirkung von Hundeserum auf die Kaninchenschilddrüse.

Tier Nr.	Tiergewicht in g	Injizierte Serummenge in ccm		Zustand der Schilddrüse
		täglich	Gesamtmenge	
1375	750	8	16	Stellenweise Kolloidschwund und geringe Epithelerhöhung
2000	970	8	16	Normale Drüse
2001	950	8	16	„ „

Eindeutig und beweisend für die Anwesenheit des thyreotropen Wirkstoffes im Blute ist dagegen folgender Versuch (siehe Tabelle 5):

Tabelle 5.

Wertbestimmung der thyreotropen Wirksamkeit von Hundeblut nach Entfernung der Schilddrüse und Hypophyse.

Hund „Tell“ 28 kg	Entnommene Blutmenge in ccm	Schilddrüsenbefund der Testtiere (Meerschweinchen)
1. Blutentnahme	900	Keine sicheren Schilddrüsenveränderungen
Thyreoidektomie		
2. Blutentnahme	900	Starke Epithelwucherungen in der ganzen Drüse, Kolloidresorption. Einengung der Drüsenfollikel
Hypophysektomie		
3. Blutentnahme	900	Mäßige Epithelerhöhung, Kolloid weitgehend erhalten

Ausgehend von der Annahme, daß der Hormongehalt des Blutes ein höherer ist, wenn das Erfolgsorgan des Hormons ausgeschaltet wird, wurden einem 28 kg schweren Hunde beide Schilddrüsenlappen in tiefer Narkeos

operativ entfernt. Zwei Monate nach der Operation erfolgte die Wertbestimmung des in der eben beschriebenen Form aufgearbeiteten Blutes. Das Ergebnis war überraschend: Die Schilddrüse des Testtieres zeigte das typische Bild des Vorderlappeneinflusses. Die Epithelzellen sind hoch, ihre Kerne liegen basal. Das Lumen der Drüsenbläschen ist eingeengt, das Kolloid fast vollständig geschwunden.

Die Frage nach der Spezifität der Wirkung ist damit aber noch nicht entschieden. Der Beweis ist vielmehr erst dann erbracht, wenn sich zeigen läßt, daß die schilddrüsenaktivierende Eigenschaft des Blutes aufhört, wenn die Hypophyse entfernt wird. Dies ist nun in der Tat der Fall: Nach der operativen Ausschaltung des Hirnanhanges nimmt die thyreotrope Wirkung des Blutes ab. Leider war es nicht möglich, diese Abnahme über längere Zeit messend zu verfolgen, da das Tier infolge des schweren Eingriffes bereits am zweiten Tage nach der Operation zugrunde ging (s. Abb. 2, 3, 4).

Das Ergebnis dieses Versuches ist nach verschiedener Richtung hin bemerkenswert:

1. Die schilddrüsenwirksame Substanz des Vorderlappens ist nicht nur in der Hypophyse enthalten, sondern läßt sich auch im Blute feststellen. Der im normalen Blute vorhandene Anteil ist jedoch zu gering, um mit einer der angewandten Methoden sicher nachgewiesen zu werden.

2. Der Hormongehalt des Blutes steigt nach Entfernung der Schilddrüse an. Diese Vermehrung kann man sich in der Weise entstanden denken, daß der Vorderlappen des thyreopriven Tieres mehr Hormon produziert als die Hypophyse des normalen Organismus. Eine derartige Möglichkeit ist aber wenig wahrscheinlich. Hohlweg und Junkmann[44], die den Hirnanhang thyreoidektomierter Ratten auf seinen Gehalt an thyreotropem Wirkstoff untersuchten, fanden denselben gegenüber der Norm unverändert. Der erhöhte Hormongehalt im Blute schilddrüsenloser Hunde läßt sich dagegen zwanglos erklären, wenn man annimmt, daß der von der Hypophyse in das Blut abgegebene Wirkstoff beim thyreopriven Tier langsamer ausgeschieden wird als beim normalen Tier.

Wie bereits oben erwähnt, konnte Nielsen[43] durch Injektion von Harn die Schilddrüse des Kaninchens aktivieren. Die Nachprüfung bestätigte diese Beobachtung. Nach intravenöser Injektion von menschlichem sowie tierischem Harn (Hund) oder daraus durch Zusatz von Aceton gewonnenen Fällungen (ein Teil Harn, zehn Teile Aceton) gelingt es einwandfrei, die bekannten, nach Vorderlappenzufuhr auftretenden Schilddrüsenbilder beim Kaninchen hervorzurufen. Die Veränderungen sind jedoch

[44] Hohlweg u. Junkmann: Pflügers Arch. **232**, 155 (1933).

gering. Sie erklären aber ohne weiteres die von Oehme, Paal und Kleine[42] mitgeteilte Beobachtung, daß aus Harn hergestellte „Vorder-

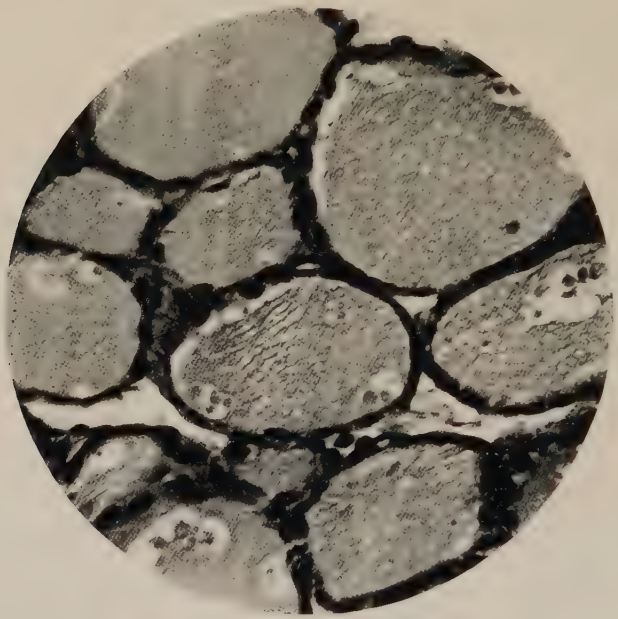


Abb. 2. Meerschweinchenschilddrüse. Zustand nach Injektion von Extrakt aus 900 ccm Normalblut. (Hund: „Tell".) Vergrößerung 250 mal.

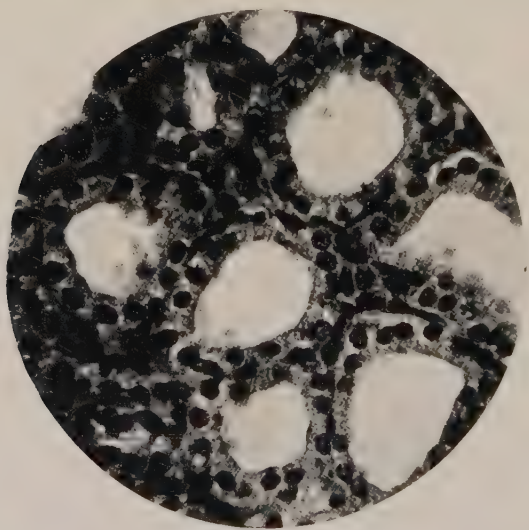


Abb. 3. Meerschweinchenschilddrüse. Zustand nach Injektion von Extrakt aus 900 ccm Blut eines schilddrüsenlosen Tieres. (Hund: „Tell".) Kein Kolloid. Das Epithel ist stark erhöht. Vergrößerung 250 mal.

lappenpräparate" des Handels (z. B. „Prähormon") je nach der Art ihrer Darstellung eine deutliche thyreotrope Wirkung entfalten.

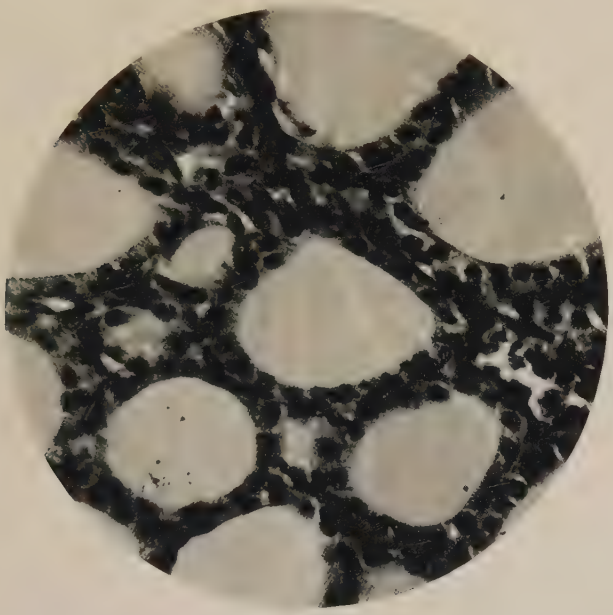


Abb. 4. Meerschweinchenschilddrüse. Zustand nach Injektion von Extrakt aus 900 ccm Blut eines schilddrüsen- und hypophysenlosen Tieres. (Hund: „Tell".) Das Epithel ist noch erhöht. Die Follikel sind mit Kolloid gefüllt. Vergrößerung 250 mal.

Verteilung und Schicksal der schilddrüsenwirksamen Substanz des Hypophysenvorderlappens im Organismus nach der Einverleibung.

Untrennbar von der Frage des Vorkommens der schilddrüsenwirksamen Substanz im Organismus ist das Problem ihrer Verteilung und ihres Schicksals. Durch die im vorhergehenden Abschnitt erwähnten Untersuchungen wurde der Beweis erbracht, daß der Wirkstoff normalerweise im strömenden Blute und im Harn aufzufinden ist. Über seine Verteilung und die Möglichkeit, daß er im Blute irgendwelchen Veränderungen unterliegt, geben diese Versuche jedoch keinen Aufschluß.

Voraussetzung für die Frage: Verteilung und Schicksal im Organismus nach der Einverleibung, ist zunächst die Feststellung, wieweit das Hormon von Blut bereits außerhalb des Körpers verändert wird. Die Versuchsanordnung war dadurch gegeben: In Proben von Blut-Hormonmischungen mußte nach bestimmten Zeitabschnitten geprüft werden, ob ein Wirksamkeitsverlust der thyreotropen Substanz eintritt.

Methode. 8 ccm Serum (steril) wurden mit 400 MsE. des Hormons versetzt und die erhaltene Lösung auf vier sterile Reagensgläser verteilt. Das Mengenverhältnis war 100 MsE. in 2 ccm Serum. Die erste Probe diente als Kontrolle.

Die übrigen Mischungen wurden 24, 48 und 72 Stunden im Thermostaten bei 37.5° aufbewahrt und nach Ablauf der entsprechenden Versuchszeiten in der üblichen Weise ausgewertet. Die Testtiere wurden am Tage nach der vorausgegangenen Injektion (zweiter Tag) getötet.

Der Verlauf und das Ergebnis dieser Versuche, die keine Abschwächung des Wirkungsgrades der thyreotropen Substanz durch Serum erkennen lassen, ist in den Tabellen 6 und 7 übersichtlich zusammengestellt. Die

Tabelle 6.

Der Einfluß von Serum auf das thyreotrope Hormon (Normalserum in vitro).

Nr. des Testtieres	Tiergewicht zu Beginn des Versuches	Tiergewicht am Ende des Versuches	Injizierte Hormonmenge in MsE.	Verweildauer im Serum in Stunden	Histologischer Schilddrüsenbefund
1464	220	220	100	Kontrolle	Starke Epithelerhöhung und weitgender Kolloidschwund
1465	150	145	100	24	
1466	165	170	100	48	
1463	150	145	100	72	

Tabelle 7.

Der Einfluß von Serum auf das thyreotrope Hormon (Serum von Basedowkranken in vitro).

Nr. des Testtieres	Tiergewicht zu Beginn des Versuches	Tiergewicht am Ende des Versuches	Injizierte Hormonmenge in MsE.	Verweildauer im Serum in Stunden	Histologischer Schilddrüsenbefund
1399	170	175	100	Kontrolle	Starke Veränderung des Epithels und ausgedehnte Kolloidresorption
1400	170	172	100	24	
1401	150	145	100	48	
1402	170	165	100	72	
20	180	175	100	Kontrolle	
1487	175	175	100	24	
1488	195	210	100	48	
1489	170	180	100	72	

Mengenverhältnisse waren immer dieselben. Das Blut stammte bei dem in Tabelle 6 wiedergegebenen Versuch von einem schilddrüsengesunden, in den beiden anderen Fällen (Tabelle 7) von schilddrüsenkranken (M. Basedow) Patienten.

Nachdem durch diese Versuche ermittelt war, daß Blut in vitro keine Abschwächung der Wirksamkeit der thyreotropen Substanz bedingt, interessierte es vor allem zu erfahren, ob und wielange der einem Organismus zugeführte Wirkstoff im Blute nachweisbar bleibt. Es wurden deshalb einem Kaninchen 1200 Einheiten des Hormons in eine Ohrvene injiziert. Eine Stunde nach der Zufuhr wurden aus einer Vene des anderen Ohres 5 ccm Blut entnommen, zentrifugiert und das gewonnene Serum zur

Prüfung seiner Schilddrüsenwirksamkeit einem jungen Meerschweinchen in die Bauchhöhle gespritzt. Die Thyreoidea des 24 Stunden nach der Seruminjektion getöteten Testtieres zeigte keine Veränderung. Diese wird aber sofort nachweisbar, wenn man die Hormondosis erhöht. Das Tier (Kaninchen Nr. 764, 2000 g) erhielt insgesamt 3600 MsE. Die Blutentnahme erfolgte in diesem Falle sofort, $^1/_2$, 1 und 4 bzw. 7 Stunden nach der Zufuhr. Als Testreaktion diente wieder das morphologische Verhalten der Meerschweinchenschilddrüse (s. Tabelle 8). Das unmittelbar nach der Injektion des Hormons gewonnene Blut erwies sich als stark thyreotrop wirksam. Dasselbe Verhalten zeigte auch die Drüse des mit der Blutprobe der 30-Minuten-Entnahme behandelten Testtieres. Dagegen waren die typischen histologischen Veränderungen bei der 60-Minuten-Entnahme nur wenig ausgeprägt. Die Schilddrüse der 7-Stunden-Entnahme war normal.

Das Ergebnis dieses Versuches ist kurz zusammengefaßt folgendes: Die Konzentration der einverleibten schilddrüsenwirksamen Substanz des Vorderlappens der Hypophyse nimmt im strömenden Blute sehr rasch ab.

Tabelle 8.

Schicksal des intravenös zugeführten thyreotropen Hormons im Blute.

(Versuchstier: normales Kaninchen Nr. 764.)

Zeit der Blutentnahme	Nr. des Testtieres	Gewicht des Testtieres	Entnommene Blutmenge in ccm	Histologischer Schilddrüsenbefund
Versuchsbeginn: 10^{50} Uhr				
5-Minutenentnahme: 10^{55} „	760	170	5	Epithelveränderungen in der ganzen Drüse, Kolloid bis auf geringe Reste resorbiert
30-Minutenentnahme: 11^{20} Uhr				
Trennung in: Serum	758	165	5	Derselbe Befund
Blutkörperchen	773	207		Angedeutete Epithelerhöhung im Zentrum der Drüse, Kolloid vollständig erhalten
60-Minutenentnahme: 11^{50} Uhr	755	175	5	Im Zentrum der Drüse ist das Epithel wenig erhöht, Kolloid erhalten
7-Stundenentnahme: 5^{50} Uhr	763	173	5	Normale Schilddrüse

Selbst nach Injektion großer Hormonmengen (3600 MsE. ist die Dosis, die bei einem 70 kg schweren Menschen nach intramuskulärer Applikation den Grundumsatz bis zu etwa 43 % steigert) (Eitel und Loeser[45]), hat das Blut bereits eine Stunde nach intravenöser Zufuhr der Substanz seine thyreotrope Wirkung fast vollständig verloren. Dieses Verhalten legt die

[45] Eitel u. Loeser: Klin. Wschr. **1932**, S. 1748—1751.

Vermutung nahe, daß das Hormon in verhältnismäßig kurzer Zeit aus der Blutbahn herausgenommen und im Organismus gespeichert oder aber durch die Niere ausgeschieden wird.

Bevor über die Ergebnisse der Organuntersuchungen berichtet wird, soll zunächst noch auf die Frage eingegangen werden: Ist die Schilddrüse an dem raschen Verschwinden des einverleibten Wirkstoffes aus der Blutbahn irgendwie beteiligt?

Angriffspunkt des thyreotropen Hormons ist, wie bereits eingangs erwähnt, die Schilddrüse. Der Versuch, das Hormon zunächst in diesem Organ nachzuweisen, war daher durchaus berechtigt. Das in der Tabelle 8 aufgeführte Tier wurde daher 7 Stunden post injekt. getötet, die Schilddrüse entnommen, fein zerrieben und in 2,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt einem Meerschweinchen intraperitoneal injiziert. Das Ergebnis der Untersuchung war negativ. Veränderungen an der Thyreoidea des Testtieres waren nicht eingetreten. Der negative Befund ist aber keineswegs beweisend. Die Menge des innerhalb der Versuchszeit von der Schilddrüse aufgenommenen Wirkstoffes kann trotz des großen Angebotes (3600 MsE.!) zu gering sein, um beim Testtier eine sicher nachweisbare Veränderung der Schilddrüse auszulösen. Andererseits besteht natürlich die Möglichkeit, daß die Drüse das aus der Blutbahn eliminierte Hormon sofort verbraucht oder aber, was wahrscheinlicher ist, in eine Form umprägt, die keine bzw. eine anders geartete biologische Wirkung aufweist.

Eine Stütze für die vermutete Mitbeteiligung der Schilddrüse an dem raschen Verschwinden des in die Blutbahn gebrachten Hormons geben die Versuche am thyreoidektomierten Tier: Ein 2040 g schweres schilddrüsenloses Kaninchen (Nr. 45) erhielt intravenös 3600 MsE. der thyreotropen Substanz. Die auf ihre thyreotrope Wirksamkeit zu untersuchenden Blutproben wurden nach dem üblichen, oben beschriebenen Vorgehen ausgewertet. Die einzelnen Blutentnahmen erfolgten wieder sofort, $^1/_2$ Stunde, 1 Stunde, 4 Stunden und 7 Stunden post injekt. Das Ergebnis dieser Versuche war insofern überraschend, als das Hormon selbst 4 Stunden nach der Injektion im strömenden Blute noch nachzuweisen war. Dagegen wies das Blut der 7-Stundenentnahme auch hier keine schilddrüsenaktivierende Wirkung mehr auf. In der Tabelle 9 ist das Ergebnis eines derartigen Versuches, das in allen Fällen dasselbe blieb, wiedergegeben.

Eine Darstellung der zeitlichen Verschiebung der Hormonausscheidung aus dem Blute normaler und schilddrüsenloser Tiere gibt die Abb. 5. Um die Schilddrüsenveränderungen als Zahlenwerte ausdrücken zu können, wurden die mit der ersten Blutentnahme (5 Minuten post injekt.) erzielten Drüsenveränderungen als Ausgangswert genommen und willkürlich mit 100 bezeichnet. Diese Drüsen sind vollständig basedowifiziert. Betrifft die Veränderung nur das Zentrum, nicht aber die Peripherie der Thyreoidea, dann beträgt der Wirkungsgrad 50.

Tabelle 9.
Schicksal des intravenös zugeführten thyreotropen Hormons im Blute.
(Versuchstier: schilddrüsenloses Kaninchen Nr. 45.)

Zeit der Blutentnahme	Nr. des Testtieres	Gewicht des Testtieres	Entnommene Blutmenge in ccm	Histologischer Schilddrüsenbefund
Versuchsbeginn: 11^{45} Uhr				
5-Minutenentnahme: 11^{50} „	513	170	5	Epithelerhöhung in der ganzen Drüse, totaler Schwund des Kolloids
30-Minutenentnahme: 12^{15} Uhr	279	185	5	Derselbe Befund
60-Minutenentnahme: 12^{45} „	225	180	5	Derselbe Befund
4-Stundenentnahme: 3^{45} „	280	177	5	Starke Epithelerhöhung und völliger Kolloidschwund im Zentrum der Drüse
7-Stundenentnahme: 6^{45} Uhr	300	130	5	Normale Drüse

Im Gegensatz zu den Versuchen in vitro verliert das Blut in vivo bereits kurze Zeit nach Injektion großer Mengen des thyreotropen Wirkstoffes die Fähigkeit, die Schilddrüse der Testtiere zu aktivieren. Wohin

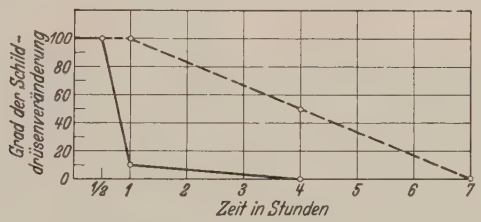


Abb. 5. Auswertung des Wirkstoffgehaltes von Blut normaler und schilddrüsenloser Kaninchen nach intravenöser Injektion von thyreotroper Substanz der Vorderhypophyse. Ordinate: Grad der mit den einzelnen Blutproben erhaltenen Schilddrüsenveränderungen (Erklärung siehe Text). Abszisse: Zeit der Blutentnahmen in Stunden. Die einzelnen Punkte stellen die der jeweiligen Blutprobe entsprechenden Schilddrüsenveränderungen dar.
——— normales Kaninchen -------- schilddrüsenloses Kaninchen.

verschwindet das Hormon? Wird es in den Organen gespeichert? Wird es im Harn ausgeschieden? Zur Entscheidung dieser Fragen mußte dem Schicksal des Hormons im Organismus nachgegangen werden.

Die Untersuchung der Organe der beiden Versuchstiere Nr. 764 und (45), die 7 Stunden nach Aufnahme der thyreotropen Substanz getötet wurden, ergab keinerlei Anhaltspunkt für eine Speicherung des Hormons (Tabelle 10).

Tabelle 10.

Organ	Gesamtgewicht in g	Zugeführte Organmenge in g	Nr. des Testtieres	Histologischer Schilddrüsenbefund	
				Kaninchen Nr. 764	Kaninchen Nr. (45)
Leber . . .	8 (47)	1,9 (2,2)	765 (289)	Normale Drüse	Normale Drüse
Milz	1,1 (0,6)	— (0,6)	— (294)	„ „	„ „
Niere . . .	14,5 (14,2)	2,5 (5,8)	770 (299)	„ „	„ „
Muskel . . .	13,5 (15,5)	2,3 (5,5)	775 (293)	„ „	„ „

Bemerkenswert und aufschlußreich war dagegen die Prüfung des Urins. Im Gegensatz zu den Befunden von Smith und Moore[46], die nach intraperitonealer Injektion von saurem Vorderlappenextrakt keine Ausscheidung des Hormons in den Harn beobachten konnten, wird dieselbe nach Einbringen des thyreotropen Wirkstoffes in die Blutbahn sehr bald nachweisbar. Ein 2080 g schweres Kaninchen erhielt intravenös 3600 MsE. des Hormons. Zur Gewinnung des Urins wurde das Tier mehrmals katheterisiert und die erhaltenen Harnproben getrennt auf thyreotrope Wirkung untersucht. Den Versuchsverlauf zeigt die folgende Übersicht (Tabelle 11).

Tabelle 11.

Kaninchen: Gewicht 2080 g, Versuchsbeginn: 10^{20} Uhr, Ende des Versuchs: 5^{30} Uhr.

Zeit	Harnmenge in ccm	Testtier	Injizierte Harnmenge in ccm	Histologischer Schilddrüsenbefund
10^{20}—12^{20} Uhr	11	Meerschweinchen Nr. 296	11 (intraperitoneal)	Starke Epithelerhöhung u. vollständiger Kolloidschwund in der ganzen Drüse.
12^{20}— 3^{30} „	37	Kaninchen Nr. 298	27 (intravenös) (Mischharn)	
3^{30}— 5^{30} „	23			

Die Ausführung derselben Versuche bei schilddrüsenlosen Kaninchen bietet grundsätzlich das gleiche Bild. Es gelingt auch in diesen Fällen, das Hormon im Harn nachzuweisen. Die Ausscheidung erfolgt aber hier entsprechend der geringeren Wasserausscheidung der thyreopriven Tiere außerordentlich langsam[47]. Die Frage, ob die verminderte Wasserausscheidung jedoch die alleinige Ursache für die längere Verweildauer des thyreotropen Wirkstoffes in der Blutbahn der thyreoidektomierten Tiere bildet, muß vorläufig offen bleiben.

Die eingangs aufgeworfene Frage nach der Verteilung und dem Schicksal der dem Organismus einverleibten schilddrüsenwirksamen Substanz des vorderen Lappens der Hypophyse läßt sich zusammengefaßt dahin beantworten, daß das Hormon sehr rasch aus dem Blute verschwindet. Während das Blut normaler Tiere bereits eine Stunde nach der Injektion den größten Teil seines Hormongehaltes verloren hat, ist dasselbe im Blute schilddrüsenloser Kaninchen selbst 4 Stunden post injekt. noch nachweisbar. Die Ausscheidung des Hormons erfolgt in beiden Fällen durch den Harn. Der geringeren Wasserausscheidung entsprechend, ist dieselbe beim thyreopriven Tier verzögert. Die Wirksamkeit der thyreotropen Substanz bleibt nach dem Durchgang durch die Nieren erhalten. Eine Speicherung des Wirkstoffes in den Organen Leber, Niere, Milz und Muskulatur findet nicht statt.

---

[46] Smith u. Moore: Proc. of the Soc. for exper. Biol. a. Med. **30**, 735 (1933). — [47] Abelin: Bethe-Bergmanns Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. $\mathbf{16}_1$, 142. Berlin, Jul. Springer, 1930.

Die Wirkungsbedingungen der schilddrüsenwirksamen Substanz des Hypophysenvorderlappens.

Der Enderfolg jeder Hormonwirkung wird neben der Quantität oder Qualität des abgesonderten Inkretes bestimmt durch die Reaktionsfähigkeit seines Wirkungsortes. Beide müssen aufeinander abgestimmt sein. Eine Störung der Hormonproduktion beeinflußt daher ebenso wie die veränderte Reaktionslage des Angriffspunktes die Auswirkung eines inneren Sekretes.

Die engen Beziehungen zwischen der Wirkung des thyreotropen Hormons und ihrer Abhängigkeit vom Funktionszustand der Schilddrüse als Erfolgsorgan aufzuzeigen, ist Aufgabe der nachstehenden Ausführungen.

1. Die Schilddrüse als Erfolgsorgan der thyreotropen Substanz der Vorderhypophyse.

Die Ausbildung aller durch den thyreotropen Wirkstoff der Hypophyse bedingten Veränderungen im Organismus ist gebunden an die Mitbeteiligung der Schilddrüse. Ihre Umstimmung ist gleichzeitig Ziel und Ende der Hormonwirkung. Diese Aufgabe kann selbstverständlich nicht mehr erfüllt werden, wenn das Erfolgsorgan entfernt wird.

Welches sind nun die Zeichen einer durch die Vorderhypophyse umgestimmten Thyreoidea? Charakteristisch ist zunächst das morphologische Verhalten: Die der Wirkung des Hormons ausgesetzte Drüse, die schon makroskopisch eine auffallende Vergrößerung und stärkere Blutfüllung aufweist, zeigt die typischen Merkmale einer erhöhten Organleistung. Bereits 2—12 Stunden nach Injektion geringer Mengen der thyreotropen Substanz gelingt es regelmäßig, die ersten Veränderungen im histologischen Bilde eindeutig zu erfassen. Die beginnende Tätigkeitssteigerung der Drüse wird eingeleitet durch Schwinden des färbbaren Kolloids und findet ihren Ausdruck in den bläschenförmigen Aussparungen seiner Randpartien („Tröpfchensaum"). An diese primären Veränderungen schließt sich dann die allmähliche Umformung der Drüse zu einem Bilde an, das dem der menschlichen Basedowstruma gleichkommt und dessen Ausmaß abhängig ist von Grad und Dauer des einwirkenden Reizes (Loeb[7], Aron[9], Janssen und Loeser[10], Eitel und Loeser[17], Schittenhelm und Eisler[15] u. a.).

Wenn die Deutung der aufgeführten strukturellen Umformungen im Sinne einer gesteigerten Schilddrüsentätigkeit zu Recht besteht, dann muß es auch möglich sein, eine der veränderten Reaktionslage entsprechende Vermehrung des Schilddrüsenhormongehaltes im Blute zu ermitteln. Dies ist nun der Fall. Durch zahlreiche Untersuchungen konnte der Nachweis erbracht werden, daß die Injektion der thyreotropen Substanz des Vorderlappens parallel der Jodverarmung der Drüse eine Ausschüttung wirksamer Schilddrüsenstoffe in das Blut bedingt (Schittenhelm und Eisler[15]

Loeser[12], Paal, Oehme, Kleine[16], Junkmann und Schoeller[13], Schockaert[11], Grab[18], Closs, Loeb, MacKay[48] u. a.).

Die erwähnten Schilddrüsenveränderungen wurden bei allen untersuchten Tieren nachgewiesen. Unterschiede bestehen nur in der Ansprechbarkeit der Drüsen der einzelnen Arten. Nach Loeb[49] u. a. besitzt die Meerschweinchenschilddrüse die stärkste Reaktionsfähigkeit. Diese nimmt ab in der Reihenfolge: Vogel, Katze, Kaninchen, Ratte und Maus.

Die viel erörterte Frage nach der Mitbeteiligung des Nervensystems an der Wirkung des thyreotropen Hormons darf als entschieden gelten: Die Wirkung ist eine unmittelbare und nicht gebunden an den Nervenweg (Aron und Dobrazeniecki[50], Krayer[51], Eitel, Löhr, Loeser[52], Pieper[53], Eitel[54], Eitel, Krebs und Loeser[55], Paal[56]).

2. Die Änderung der Reaktionsfähigkeit der Schilddrüse durch Thyroxin und verwandte Stoffe.

Nach den Untersuchungen von Loeb, Bassett und Friedman[57], sowie Aron, van Coulaert und Stahl[58] wird die Wirkung der thyreotropen Substanz der Vorderhypophyse auf die Thyreoidea durch gleichzeitige Verabreichung von Schilddrüsenpräparaten abgeschwächt. Diese Beobachtungen wurden von Paal und Kleine[59], Eitel, Löhr und Loeser[60] sowie Schneider und Widmann[61] u. a. bestätigt. Die Menge Thyroxin, die die Wirkung von 10 Einheiten des thyreotropen Hormons beim Meerschweinchen mit Sicherheit zu kompensieren vermag, beträgt nach meinen Erfahrungen 6 mg. Die Versuche wurden so durchgeführt, daß die Tiere an sechs aufeinanderfolgenden Tagen intraperitoneal täglich je 1 mg Thyroxin „Roche" und am 5. und 6. Tage der Behandlung außerdem noch je 5 MsE. des Hormons erhielten. Die Sektion erfolgte 24 Stunden nach der letzten Injektion (7. Tag). Das histologische Bild ist eindeutig und weist im Gegensatz zu den nicht mit Thyroxin vorbehandelten Kontrollen nur noch unwesentliche Veränderungen der Drüse auf.

Die Aufhebung der Wirkung der thyreotropen Substanz durch Thyroxin ist nicht bedingt durch eine direkte Einwirkung der beiden Stoffe aufeinander, sondern gebunden an die Mitbeteiligung des Organismus. Sie tritt nicht ein, wenn überlebendes Schilddrüsengewebe in vitro mit dem Hormon und Thyroxin 24 Stunden in sauerstoffgesättigtem Serum bewegt

---

[48] Closs, Loeb, MacKay: J. of biol. Chem. **96**, 588, 1932. — [49] Loeb: Klin. Wschr. **1932**, S. 2124. — [50] Aron u. Dobrazeniecki: C. r. Soc. Biol. **104**, 1323 (1930). — [51] Krayer: Arch. f. exper. Path. **171**, 477 (1933). — [52] Eitel, Löhr, Loeser: Ebenda **173**, 207 (1933). — [53] Pieper: Dissertation Freiburg i. Br. 1934. — [54] Eitel: Habilitationsschrift 1933. — [55] Eitel, Krebs, Loeser: Klin. Wschr. **1933**, S. 615—617. — [56] Paal: Arch. f. exper. Path. **173**, 518 (1933). — [57] Loeb, Bassett u. Friedman: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 209 (1930). — [58] Aron, van Coulaert u. Stahl: C. r. Soc. Biol. **107**, 64 (1931). — [59] Paal u. Kleine: Beitr. pathol. Anat. **91**, 341 (1933). — [60] Eitel, Löhr u. Loeser: Arch. f. exper. Path. **173**, 213 (1933). — [61] Schneider u. Widmann: Dtsch. Z. f. Chir. **241**, 28 (1933).

wird. Die Versuchsanordnung war dieselbe, wie sie von Eitel, Krebs und Loeser[20] in einer bereits früher veröffentlichten Arbeit beschrieben wurde und auf die hier daher verwiesen sei. Als Versuchsmaterial dienten die Schilddrüsen junger 3—7 Monate alter Hunde. Die Menge des zugesetzten Thyroxins („Schering") betrug pro Versuchsgefäß 2—3 mg, die des thyreotropen Wirkstoffes 100—200 MsE. Das Ergebnis dieser Versuche war in allen Fällen negativ. In 18 Einzelversuchen an drei Schilddrüsen war niemals eine Abschwächung der durch das thyreotrope Hormon bedingten charakteristischen Schilddrüsenveränderungen nachweisbar.

Einen weiteren Einblick in das Wesen der hier dargestellten Reaktion geben nun Beobachtungen über den zeitlichen Eintritt der Thyroxinhemmung. Das Ergebnis derselben sei gleich vorweggenommen: Das Zustandekommen der Reaktion bedarf einer gewissen Latenzzeit. Es läßt sich nämlich zeigen, daß dieselbe Thyroxinmenge (6 mg), die über 6 Tage verteilt eine sichere Abschwächung der Wirkung von zweimal 5 Einheiten der thyreotropen Substanz bedingt, an zwei aufeinanderfolgenden Tagen gleichzeitig mit dem Hormon verabfolgt, die Wirkung des letzteren nicht aufzuhalten vermag. Diese wird aber mit Sicherheit vermieden, wenn die Latenzzeit eingehalten wird.

Die Frage, die sich aus den Tatsachen des hier stufenweise entwickelten Reaktionsablaufes der Thyroxinhemmung ergibt, ist: Läßt sich das antagonistische Verhalten Thyroxin — thyreotropes Hormon durch eine veränderte Reaktionsfähigkeit der Thyreoidea erklären?

Der dämpfende Einfluß des Thyroxins auf die Schilddrüse ist bekannt[62]. Die Folge für das Organ ist eine Herabsetzung seiner Aktivität, die sich histologisch durch Abflachung des Epithels und Vermehrung des Kolloidgehaltes nachweisen läßt. Es entsteht das Bild einer „ruhenden" Drüse. Der Angriffspunkt des Thyroxins liegt nun keineswegs, wie früher angenommen wurde, in der Schilddrüse. Sie ist nur Erfolgsorgan. Nach den Untersuchungen von Kuschinsky[63] mindert die Thyroxineinwirkung bei normalen Tieren (Ratten) zunächst die Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens. Dadurch wird die Produktion und Abgabe des die Schilddrüsenfunktion anregenden thyreotropen Hormons eingeschränkt und die Drüse ruhig gestellt.

Die verminderte Reaktionsfähigkeit der Thyreoidea durch ihr eigenes Inkret ist durch diese Ergebnisse sichergestellt. Damit findet aber auch das Ausbleiben der Vorderlappenreaktion nach gleichzeitiger Verabfolgung von Thyroxin und thyreotropem Hormon sowie die für das Zustandekommen dieser Reaktion nachgewiesene Latenzzeit ihre zwanglose Erklärung: Der durch die thyreotrope Substanz gesetzte Reiz wird durch die verminderte

[62] Literatur s. Kuschinsky: Arch. f. exper. Path. **170**, 514/15 (1933). — [63] Kuschinsky: Ebenda **170**, 520 (1933).

Ansprechbarkeit der Schilddrüse nach Thyroxinzufuhr unterschwellig. Die dem Hormon zukommenden typischen Veränderungen treten nicht mehr oder nur noch abgeschwächt ein.

Ein Beweis für die hier vertretene Auffassung ist die Tatsache, daß es gelingt, die durch die Thyroxinwirkung veränderte Reaktionsfähigkeit der Schilddrüse zu umgehen. Die durch das Thyroxin gelegte Sperre läßt sich nämlich durchbrechen, wenn die Hormondosis erhöht und der Reiz damit schwellig gemacht wird. Die Versuche wurden in derselben Weise, wie oben

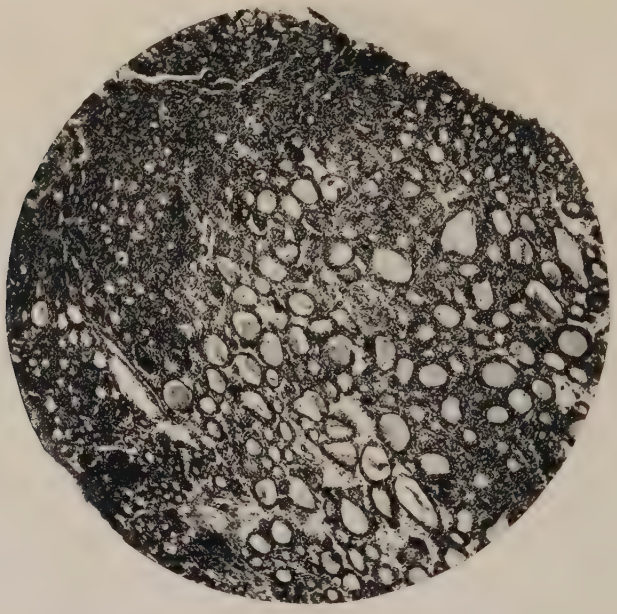


Abb. 6. Meerschweinchenschilddrüse nach Injektion von zweimal 5 MsE. des thyreotropen Hormons. Deutliche Erhöhung des Epithels. Weitgehender Kolloidschwund im Zentrum der Drüse. Vergrößerung 50 mal.

beschrieben, durchgeführt. Die einzige Abänderung bestand darin, daß den mit Thyroxin vorbehandelten (6 mg) Tieren am 5. und 6. Tage statt je 5 Einheiten die doppelte Menge — zweimal 10 MsE. — des thyreotropen Hormons verabfolgt wurde. Die übliche Hemmung blieb, wie erwartet, aus. Das histologische Bild der Schilddrüse zeigte trotz der Thyroxinvorbehandlung die ausgesprochenen Zeichen der Hypophysenwirkung.

Ebenso wie Thyroxin führt auch Dijodtyrosin[64] eine Hemmung der Vorderlappenreaktion herbei. Dasselbe Verhalten zeigt nach eigenen Versuchen eine andere, dem Thyroxin nahestehende jodhaltige organische Verbindung, das 3, 5-Dijodthyronin. Es genügen von dieser Substanz bereits

[64] Abelin u. Wegelin: Klin. Wschr. **1932**, S. 2103—2106.

8 mg, um innerhalb von 6 Tagen nicht nur das Bild der normalen Schilddrüse im Sinne einer Herabsetzung der Leistungsfähigkeit (abgeflachtes Epithel, vermehrte Kolloidfüllung der Acini) zu beeinflussen, sondern auch den Eintritt der Wirkung von zweimal 5 Einheiten des thyreotropen Hormons mit Sicherheit zu verhüten (Abb. 6 und 7). Den jodfreien Muttersubstanzen dieser Verbindungen — Tyramin, Tyrosin und Thyronin — kommt ein derartiger Einfluß auf die Reaktionslage der Thyreoidea nach meinen Untersuchungen nicht zu. Eine ergänzende Übersicht zu den an-

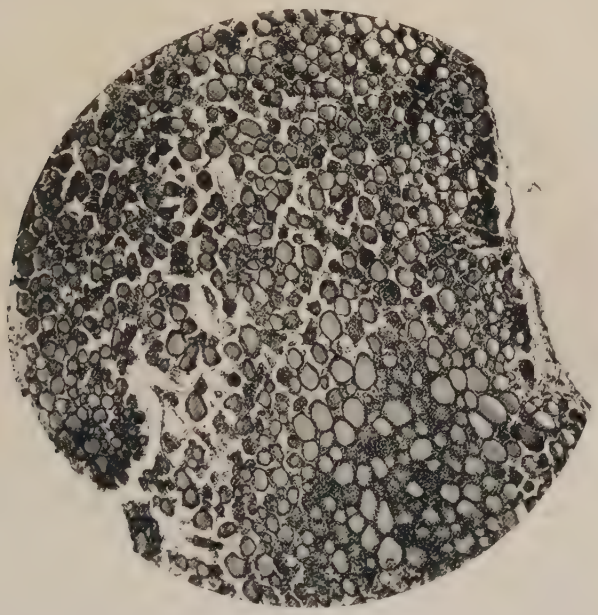


Abb. 7. Meerschweinchenschilddrüse nach Injektion von 8 mg Dijodthyronin und zweimal 5 MsE. des thyreotropen Hormons. Das Epithel ist niedrig, die Follikel sind mit Kolloid gefüllt. Vergrößerung 50 mal.

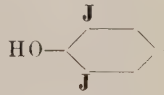
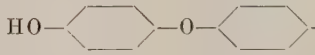
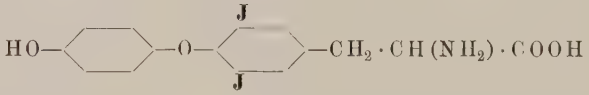
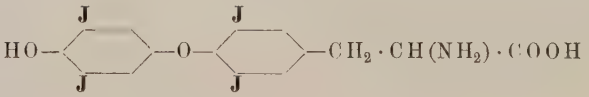
geführten Versuchen über die Änderung der Reaktionsfähigkeit der Schilddrüse durch Thyroxin und verwandte Stoffe liefert die Tabelle 12.

Die in der Tabelle 12 aufgeführten Substanzen wurden mit Ausnahme des per os zugeführten Dijodtyrosins an sechs aufeinanderfolgenden Tagen interperitoneal injiziert. Am 5. und 6. Tage erhielten die Tiere gleichzeitig pro die 5 MsE. thyreotropes Hormon. Die Sektion erfolgte am 7. Versuchstage. Die Menge des Dijodtyrosins, die die Wirkung von 1000 MsE. der thyreotropen Substanz aufhob, betrug 200 mg.

Die Ergebnisse der hier beschriebenen Versuche sind eindeutig:

Grundbedingung für die Entfaltung der dem thyreotropen Hormon der Vorderhypophyse eigenen Wirkung ist eine günstige Reaktionslage der Schilddrüse. Jede Verschiebung

Tabelle 12.

Verbindung	Konstitution	Jodgehalt in mg pro mg Substanz	Injiziert		Einfluß auf die durch das thyreotrope Hormon ausgelösten Schilddrüsenveränderungen
			Gesamtmenge in mg	Jodmenge in mg	
Tyramin		—	60	—	keine Hemmung
Tyrosin		—	60	—	keine Hemmung
Dijodtyrosin		0,586	200	117,2	**Hemmung**. Schneider und Widmann[65]
Thyronin		—	60	—	keine Hemmung*
3,5-Dijodthyronin		0,4835	8	3,868	**Hemmung**
3,5-3′,5′-Tetrajodthyronin — Thyroxin		0,6535	6	3,921	**Hemmung**

[65] Schneider u. Widmann: Dtsch. Z. f. Chir. **241**, 30 (1933).
* Siehe Paal u. Kleine: Beitr. pathol. Anat. **91**, 332 (1933).

derselben durch Einschränkung der Drüsenfunktion muß die Hormonwirkung abschwächen. Stoffe, die diese Eigenschaft aufweisen, sind Dijodtyrosin, 3,5-Dijodthyronin und Thyroxin. Die untersuchten jodfreien Verbindungen sind in bezug auf die Schilddrüse (Meerschweinchen) unwirksam.

3. Die Änderung der Reaktionsfähigkeit der Schilddrüse durch anorganisches Jod.

Die dämpfende Wirkung der in vorstehendem Abschnitt untersuchten jodhaltigen Substanzen auf die Schilddrüse und den Ablauf der Vorderlappenreaktion legt den Gedanken an die Prüfung des Verhaltens von anorganischem Jod sehr nahe.

Der Einfluß, den das Jod auf die Struktur und die Funktion der Schilddrüse ausübt, ist schon lange bekannt[66]. Die nach Jodzufuhr auftretenden Schilddrüsenveränderungen hängen ab von der Größe der verabreichten Menge und dem Funktionszustand des Organs: Die Thyreoidea des normalen Tieres wird durch kleine Jodgaben „beruhigt", durch große dagegen aktiviert. Ähnlich verhält sich die Schilddrüse von Basedowkranken.

Die Erscheinung, daß große Jodmengen die Schilddrüse aktivieren[67], berechtigt zu der Frage, ob diese Fähigkeit ebenso wie die dämpfende Wirkung des Thyroxins auf das Organ gleichfalls bedingt ist durch eine Umstellung der Sekretion des thyreotropen Hormons in der Hypophyse. Dies ist nun nach den Untersuchungen von Kuschinsky[68] der Fall: Werden jungen Ratten im Gewicht von 80—120 g 17 Tage lang täglich 50 mg Natriumjodid injiziert und nach Ablauf der Versuchszeit der Gehalt der Hypophysen an thyreotropem Wirkstoff bestimmt, dann zeigen die Hypophysen der jodbehandelten Tiere eine bedeutend stärkere Aktivität als die der Kontrollen. Daß die Jodwirkung immer über die Hypophyse erfolgt, konnte Kuschinsky auch noch durch Versuche am schilddrüsenlosen Tier beweisen. Auch bei diesem zeigten die Hypophysen einen vermehrten Hormongehalt, der sogar noch stärker war als die in den Hypophysen von mit Jod behandelten Normaltieren aufgefundenen Hormonmengen.

Der Mechanismus der schilddrüsenaktivierenden Fähigkeit des Jods ist durch diese Ergebnisse sichergestellt. Ob die für große Jodmengen geltenden Beziehungen aber auch für den dämpfenden Einfluß kleiner und kleinster Jodgaben zutreffen, bedurfte noch einer besonderen Untersuchung. Es galt also festzustellen: Wird die Hormonproduktion des

[66] Literatur s. Isenschmid: Bethe-Bergmanns Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. **16**$_{I}$, 318, 319. Berlin, Jul. Springer, 1930. — [67] Loeb: Klin. Wschr. **1932**, S. 2121—2125 u. 2156—2160. — [68] Kuschinsky: Arch. f. exper. Path. **170**, 526 (1933).

vorderen Lappens der Hypophyse durch Zufuhr geringer, die Schilddrüsenaktivität herabsetzender Jodmengen verändert?

Methode. Als Versuchstiere dienten junge, etwa 60 bis 100 g schwere Ratten (Herkunft: Freiburg), die in vier Gruppen zu je 12 Tieren eingeteilt, in Einzelkäfigen gehalten waren. Das Futter bestand aus einem Gemisch von Kartoffeln, Gemüse und Fleisch (Küchenabfälle). In der ersten Versuchsreihe erhielt jedes Tier insgesamt 2,4 mg Jodkali = 1,83 mg Jod, in der zweiten Reihe 0,60 mg Jodkali = 0,457 mg Jod subcutan. Die dritte Reihe umfaßte Tiere, denen 0,150 mg Jodkali = 0,114 mg Jod, die vierte Reihe schließlich die Ratten, denen 0,0375 mg Jodkali = 0,028 mg Jod verabfolgt wurde. Die Versuchszeit war für alle Gruppen dieselbe und betrug 13 Tage. Am Tage nach der letzten Injektion wurden die Tiere schmerzlos getötet und die sofort entnommenen Hypophysen auf ihren Wirkstoffgehalt untersucht. Zu diesem Zwecke wurden die Organe fein zerrieben und in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt jungen Meerschweinchen in die Bauchhöhle injiziert. Die Zahl der einem Meerschweinchen injizierten Drüsen betrug immer drei. Die Injektion erfolgte an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (1. Tag: zwei Drüsen, 2. Tag: eine Drüse). Am 3. Tage wurden die Testtiere getötet und die Schilddrüsen in der üblichen Weise histologisch untersucht.

Die Versuche wurden in den Monaten November—Dezember ausgeführt. Eine Übersicht der erhaltenen Befunde gibt die Tabelle 13.

Das Ergebnis dieser Untersuchung ist eindeutig: Die Produktion und Abgabe des thyreotropen Hormons der Vorderhypophyse wird durch Verabreichung kleiner Jodmengen vermindert. Die hemmende Joddosis (Gesamtmenge) liegt unter den angegebenen Bedingungen zwischen 0,114 und 1,83 mg Jod (Versuchszeit: 13 Tage). Die Folge für die Schilddrüse ist eine Herabsetzung ihrer Funktion. Das histologische Bild der Thyreoidea ist das der „Ruhe"-Drüse. Das Epithel ist abgeplattet, der Kolloidgehalt der Follikel vermehrt (Abb. 8, 9, 10, 11).

Damit finden auch die Beobachtungen der Loebschen Schule über den hemmenden Einfluß kleiner Mengen Jod auf die Vorderlappenwirkung ihre Erklärung. Auch diese Hemmung ist eine Folge der durch geringe Jodgaben verminderten Ansprechbarkeit der Schilddrüse.

Abgesehen von der theoretischen Bedeutung, die diesen Befunden zukommt, legen sie gleichzeitig die Vermutung nahe, als Ursache der dämpfenden Wirkung kleiner Jodmengen auf die Schilddrüse bei der Behandlung von Basedowkranken, wie sie von Neisser[69] und Plummer[70] angegeben wurde und heute allgemein geübt wird, ebenfalls eine Sekretionshemmung der Vorderhypophyse anzunehmen. Sinngemäß muß dann die durch übermäßige Joddarreichung auch beim Menschen häufig eintretende Aktivierung der Thyreoidea und die damit verbundene Verschlechterung eines bereits bestehenden krankhaften Zustandes (Morbus Basedow) auf eine Tätigkeitssteigerung der Hypophyse zurückgeführt werden.

---

[69] Neisser: Berl. Klin. Wschr. **1920**, S. 461. — [70] Plummer u. Boothby: Illinois med. J. **46**, Nr. 6 (1924), zit. n. Klose: Die Chirurgie der Basedowschen Krankheit (N. D. Chir. **44**), S. 435.

Tabelle 13.

Die Wirkung von Jod auf die Schilddrüse und Hypophyse von Ratten.

IV. Versuchsgruppe 0,0375 mg Jodkali 0,0280 mg Jod		III. Versuchsgruppe 0,150 mg Jodkali 0,114 mg Jod		II. Versuchsgruppe 0,6 mg Jodkali 0,457 mg Jod		I. Versuchsgruppe 2,4 mg Jodkali 1,83 mg Jod	
Schilddrüsenbild							
Spenderratte	Testmeerschweinchen	Spenderratte	Testmeerschweinchen	Spenderratte	Testmeerschweinchen	Spenderratte	Testmeerschweinchen
aktiv „ „	sehr aktiv	ruhig wenig aktiv „	sehr aktiv	ruhig „ wenig aktiv	aktiv	wenig aktiv ruhig „	aktiv
aktiv „ „	sehr aktiv	wenig aktiv „ aktiv	sehr aktiv	wenig aktiv „ „	sehr aktiv	ruhig „ „	aktiv
aktiv „ „	sehr aktiv	aktiv „ ruhig	sehr aktiv	aktiv wenig aktiv ruhig	sehr aktiv	ruhig „ „	aktiv
aktiv wenig aktiv ruhig	sehr aktiv	aktiv „ wenig aktiv	sehr aktiv	wenig aktiv aktiv wenig aktiv	sehr aktiv	ruhig wenig aktiv aktiv	sehr aktiv

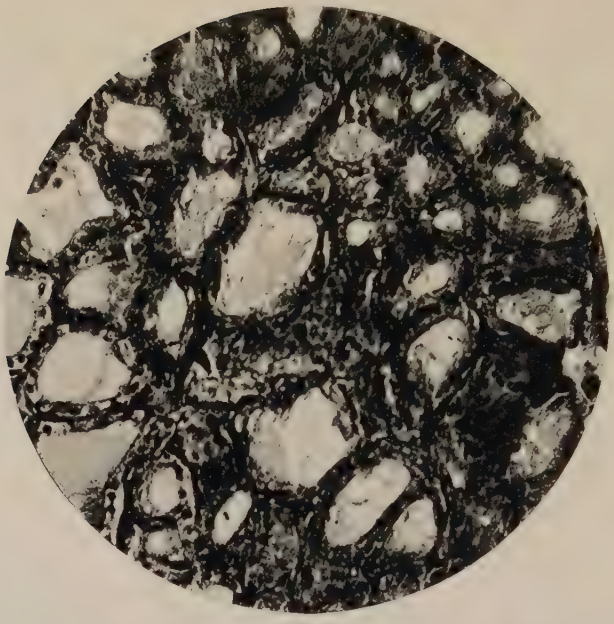


Abb. 8. Schilddrüse einer normalen Ratte. Das Epithel ist hoch, das Kolloid zum größten Teil geschwunden. Vergrößerung 250 mal.

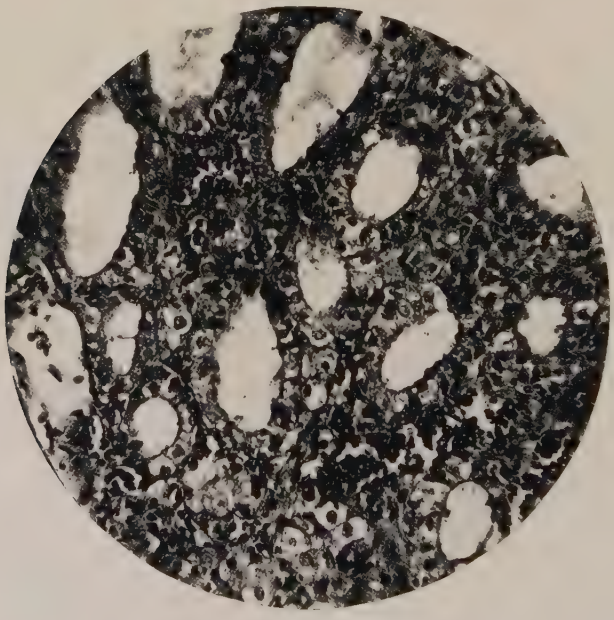


Abb. 9. Meerschweinchenschilddrüse nach Injektion von 3 Hypophysen normaler Ratten. Vergrößerung 250 mal.

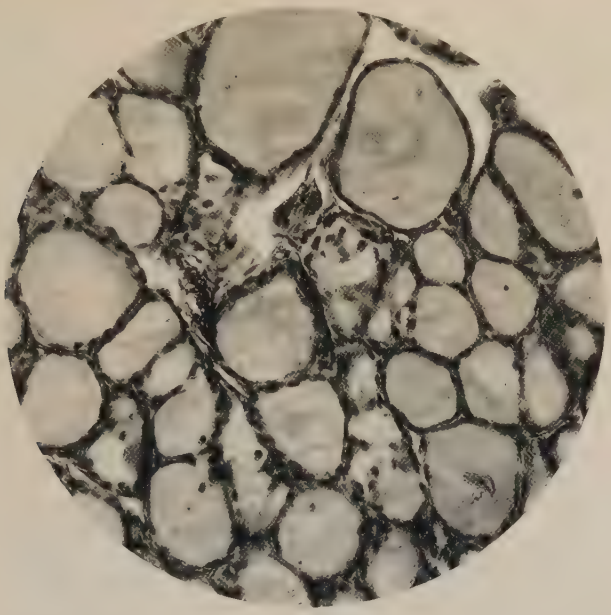


Abb. 10. Schilddrüse einer 13 Tage lang mit insgesamt 1,83 mg Jod behandelten Ratte. Man beachte das niedrige Epithel und den Kolloidreichtum der Follikel. Vergrößerung 250 mal.

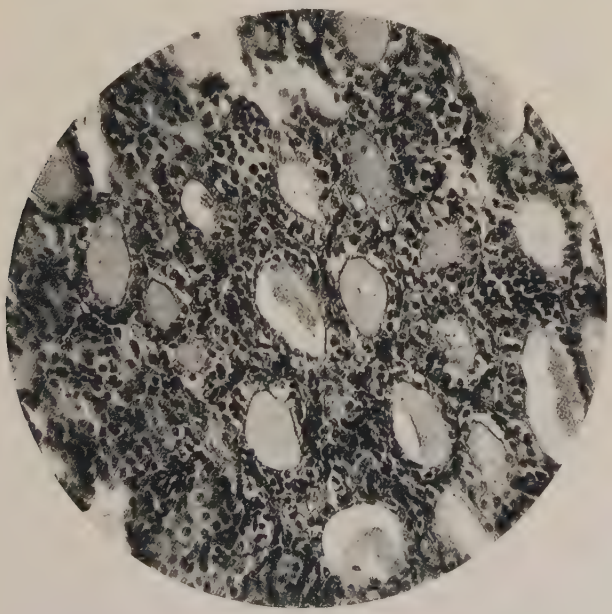


Abb. 11. Meerschweinchenschilddrüse nach Injektion von 3 Hypophysen von mit insgesamt 1,83 mg Jod behandelten Ratten. Die Veränderungen sind weniger stark ausgeprägt als in Abb. 9. Vergrößerung 250 mal.

Die Herabsetzung der Schilddrüsenfunktion durch die im vorhergehenden Abschnitt untersuchten jodhaltigen Substanzen und die Unwirksamkeit ihrer jodfreien Ausgangsverbindungen läßt auch hier an eine Jodwirkung denken. Der Beweis für eine derartige Annahme ist aber erst dann erbracht, wenn der Versuch zeigt, daß diese Stoffe, in großen Mengen verabfolgt, in derselben Weise wie eine große Jodgabe, die Schilddrüsentätigkeit anregen. Für das 3,5-Dijodthyronin trifft diese Annahme zu: Werden junge Meerschweinchen mit insgesamt 60 = 28,8 mg

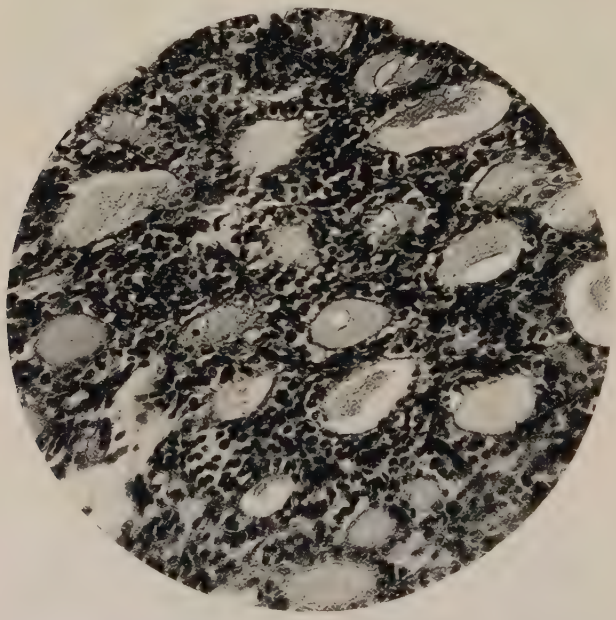


Abb. 12. Meerschweinchenschilddrüse nach Injektion von 60 mg Dijodthyronin. Deutlich ausgeprägte Epithelerhöhung und Abnahme des färbbaren Kolloids. Vergrößerung 250 mal.

Jod dieser Verbindung 6 Tage lang behandelt, dann zeigen ihre Schilddrüsen typische Veränderungen: das Epithel ist erhöht, das Kolloid zum Teil geschwunden (Abb. 12).

Das Ergebnis der Untersuchungen über die Veränderung der Reaktionsfähigkeit der Schilddrüse durch anorganisches Jod ist kurz zusammengefaßt folgendes: Die Verabreichung kleiner Mengen Jod setzt die Ansprechbarkeit der Schilddrüse für das thyreotrope Hormon der Vorderhypophyse herab. Mitbeteiligt an der Verschiebung der Reaktionslage der Thyreoidea ist der Hypophysenvorderlappen. Die Produktion des thyreotropen Hormons wird durch kleine Jodgaben eingeschränkt, durch große (Kuschinsky [68]) dagegen angeregt.

Der dämpfende Einfluß der organischen Jodverbindung — 3, 5-Dijodthyronin — auf die Schilddrüse ist ebenfalls eine Jodwirkung. Die weniger starke Reaktionsfähigkeit dieser Substanz erklärt sich durch die erschwerte Abspaltung des Halogens. Infolge dieses Verhaltens ist die Wirkung protrahiert und entspricht einer kleinen Jodgabe. Wird die Dosis dagegen gesteigert, d. h. dem Organismus mehr jodhaltiges Material zur Verfügung gestellt, dann gelingt es auch, durch 3, 5-Dijodthyronin die histologischen Zeichen einer Tätigkeitssteigerung in der Schilddrüse auszulösen und damit die Reaktionslage des Organs zu verschieben.

4. Das Verhalten der Schilddrüse nach Dauerzufuhr des thyreotropen Hormons.

Die durch das thyreotrope Hormon der Vorderhypophyse bedingten Schilddrüsenveränderungen sind reversibel (Eitel und Loeser[71] u. a.). Wird die Hormonzufuhr ausgesetzt, dann schwinden in der Drüse die Zeichen der Hyperfunktion und mit ihnen die als Folge der vermehrten Ausschüttung von Schilddrüsenhormon ausgebildeten Erscheinungen im Gesamtorganismus.

Ein ähnliches Verhalten zeigt die Thyreoidea bei Dauerzufuhr des Hormons. Nach den übereinstimmenden Angaben von Loeb[72] sowie Junkmann und Schoeller[13] findet bei täglicher Injektion des Wirkstoffes über Wochen hinaus eine Anpassung der Tiere an das Hormon statt. Trotz Weiterführung der Behandlung nimmt die Hypertrophie der Schilddrüse ab. Dabei bleibt die Rückbildung aber nicht nur auf die Thyreoidea beschränkt, sondern wirkt sich im gleichen Sinne auch auf die Stoffwechsellage aus (Siebert und Smith[73]).

Es ist nun bekannt, daß Zufuhr von Schilddrüseninkret die Tätigkeit der Thyreoidea einschränkt[74]. Selbst die stark arbeitende Drüse wird durch Thyroxin gedämpft. Wird beispielsweise einem Tier ein Schilddrüsenlappen entfernt, dann gelingt es, die nach der Operation eintretende kompensatorische Hypertrophie der anderen Seite durch Schilddrüsenfütterung aufzuheben[75]. Im gleichen Sinne sprechen auch die künstlichen Hyperthyreoseversuche, bei denen ebenfalls das Auftreten hypothyreotischer Symptome zur Beobachtung kam. Nicht zuletzt sei auch auf den bekannten Übergang des Morbus Basedow in ein Myxoedem[76] hingewiesen. Die Vermutung, als Ursache dieser Erscheinungen eine Art Selbststeuerung der Schilddrüse anzunehmen, lag daher sehr nahe.

---

[71] Eitel u. Loeser: Arch. f. exper. Path. **167**, 397 (1932). — [72] Loeb: Klin. Wschr. **1932**, S. 2156. — [73] Siebert u. Smith: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27**, 622 (1930); Amer. J. Physiol. **93**, 396 (1930). — [74] Loeb: J. metabol. Res. **42**, 77 (1920); Gray u. Rabinovitsch: Amer. J. Pathol. **5**, 485 (1929). — [75] Breitner: Ber. ü. d. innernat. Kropfkonferenz in Bern 1927, S. 173. — [76] Siehe Abelin: Bethe-Bergmanns Handb. d. norm u. pathol. Physiol. **16**$_1$, 237. Berlin, Jul. Springer, 1930.

Es fragt sich nun, ob die Rückbildungsvorgänge nach Dauerzufuhr des thyreotropen Hormons einem ähnlichen Mechanismus gehorchen. Daß Thyroxin den Eintritt der Vorderlappenwirkung verhindert, wurde bereits erwähnt.

Vermag nun das Eigeninkret der Schilddrüse, dessen Identität mit Thyroxin noch keineswegs feststeht, ebenfalls die Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens einzuschränken?

Zur Entscheidung dieser Frage erhielten zehn junge Meerschweinchen täglich intraperitoneal 100 MsE. thyreotrope Substanz. Das Gewicht der Tiere schwankte zwischen 180 und 220 g. Nach Ablauf der Versuchszeit, die 27 bzw. 28 Tage betrug, wurden die Tiere getötet und die entnommenen Hypophysen auf ihren Wirkstoffgehalt untersucht. Testtiere waren normale Meerschweinchen. Jedes Tier erhielt an zwei aufeinanderfolgenden Tagen täglich je eine Hypophyse intraperitoneal. Am dritten Tage wurden die Tiere getötet und ihre Schilddrüsen histologisch untersucht (Tabelle 14).

Tabelle 14.

Bestimmung der thyreotropen Wirksamkeit von Meerschweinchenhypophysen nach 28tägiger Behandlung der Tiere mit thyreotropem Hormon.

Nr. des Spenders	Schilddrüsenbild des Spenders	Nr. des Testtieres	Schilddrüsenbild des Testtieres (Meerschweinchen)
527 533	Kolloid vorhanden Kolloid vorhanden	750	Die Veränderungen entsprechen der Wirkung von zwei Hypophysen normaler Meerschweinchen. Das Epithel ist im Zentrum der Drüse nur mäßig erhöht. Kolloid ist erhalten
528 526	kein Kolloid Kolloid vorhanden	749	
531 523	kein Kolloid Kolloid vorhanden	124	
521 519	kein Kolloid Kolloid vorhanden	113	
516 536	kein Kolloid kein Kolloid	119	

Die erwartete Verminderung des Wirkstoffgehaltes der Hypophyse als Folge einer gesteigerten Produktion von Schilddrüseninkret war trotz den bei einigen Tieren deutlich ausgeprägten Rückbildungserscheinungen in der Schilddrüse (Wiederauftreten von Kolloid) in keinem Falle nachweisbar. Die Schilddrüsen der Testtiere zeigten dieselben Veränderungen, die den nach Injektion von Hypophysen normaler Meerschweinchen entsprachen. Endgültige Schlüsse lassen sich jedoch aus diesen Versuchen erst dann ziehen, wenn die Ausdehnung der hier durchgeführten Untersuchungen über einen noch längeren Zeitraum dasselbe Resultat ergibt.

Die Ausführung der hier beschriebenen Versuche bei Ratten liefert nach Kuschinsky das gleiche negative Ergebnis.

Zusammenfassung.

Die experimentellen und klinischen Untersuchungen der letzten Jahre haben eine Reihe von wertvollen Einzelwirkungen und den Wirkungsbereich der thyreotropen Substanz des Hypophysenvorderlappens festgelegt. Die Ausbildung aller durch den thyreotropen Wirkstoff bedingten Veränderungen im Organismus ist gebunden an die Mitbeteiligung der Schilddrüse. Ihre Umstimmung ist gleichzeitig Ziel und Ende der Hormonwirkung.

Wenn auch das Hormon seiner Natur nach noch unbekannt ist, so läßt sich doch eine Reihe chemischer und physikalischer Eigenschaften bestimmen.

Die Wertbestimmung des Hormons ist eine biologische. Als Einheit wird die Menge definiert, die bei einem von zwei Meerschweinchen in der Schilddrüse gerade die ersten deutlichen Zeichen der Basedowifizierung hervorruft.

Die schilddrüsenwirksame Substanz der Vorderhypophyse ist nicht nur im Hirnanhang enthalten, sondern läßt sich auch im Blute und Harn nachweisen. Der im Blute normaler Tiere vorhandene Anteil ist sehr gering. Der Hormongehalt des Blutes steigt nach Entfernung der Schilddrüse an. Exstirpation der Hypophyse setzt die thyreotrope Wirksamkeit des Blutes herab.

Das Hormon wird von Blut in vitro nicht nachweisbar verändert. Nach intravenöser Injektion nimmt der Wirkstoffgehalt des Blutes sehr rasch ab. Die Ausscheidung erfolgt durch den Harn. Der geringeren Wasserausscheidung entsprechend ist dieselbe beim thyreopriven Tier verzögert. Die schilddrüsenaktivierende Eigenschaft der thyreotropen Substanz bleibt nach dem Durchgang durch die Nieren erhalten. Eine Speicherung des Wirkstoffes in den Organen Leber, Milz, Nieren, Schilddrüse und Muskulatur findet nicht statt.

Die Hormonwirkung ist eine unmittelbare und nicht gebunden an den Nervenweg. Sie ist abhängig vom Funktionszustand des Erfolgsorgans, der Schilddrüse. Grundbedingung für die Entfaltung der dem thyreotropen Wirkstoff eigenen Wirkung ist eine günstige Reaktionslage der Thyreoidea. Jede Verschiebung derselben durch Einschränkung der Drüsenfunktion schwächt die Hormonwirkung ab. Stoffe, die diese Eigenschaft aufweisen, sind Dijodtyrosin, 3,5-Dijodthyronin und Thyroxin. Die jodfreien Muttersubstanzen dieser Verbindungen — Tyramin, Tyrosin und Thyronin — sind in bezug auf die Schilddrüse unwirksam.

Die Verabreichung kleiner Jodmengen setzt die Ansprechbarkeit der Schilddrüse für das thyreotrope Hormon herab. Mitbeteiligt an der Verschiebung der Reaktionslage der Thyreoidea ist der Hypophysenvorderlappen. Die Produktion des thyreotropen Hormons wird ebenso wie

nach Verabreichung von Thyroxin durch kleine Jodgaben eingeschränkt, durch große dagegen angeregt. Dieser Befund legt die Vermutung nahe, als Ursache der dämpfenden Wirkung kleiner Jodmengen auf die Schilddrüse bei der Behandlung von Basedowkranken ebenfalls eine Sekretionshemmung der Vorderhypophyse anzunehmen.

Der dämpfende Einfluß des 3, 5-Dijodthyronins auf die Thyreoidea ist ebenfalls eine Jodwirkung. Die weniger starke Reaktionsfähigkeit dieser Substanz wird erklärt durch die erschwerte Abspaltung des organisch gebundenen Halogens.

Die durch das thyreotrope Hormon bedingten Schilddrüsenveränderungen sind begrenzt. Bei Dauerbehandlung der Tiere über Wochen hinaus nimmt die Hypertrophie der Thyreoidea ab. Das Epithel wird niedriger, gleichzeitig sammelt sich das Kolloid in den Follikeln wieder an. Trotz den deutlich ausgeprägten Rückbildungserscheinungen in der Schilddrüse ließ sich eine sichere Verminderung des thyreotropen Wirkstoffgehaltes in der Hypophyse nicht nachweisen.

Wechselbeziehungen zwischen der schilddrüsenwirksamen Substanz des Hypophysenvorderlappens und anderen innersekretorischen Organen.

Die Analyse jeder endokrinen Wirkung wird erschwert durch die enge Verkettung und das verwickelte Ineinandergreifen des gesamten innersekretorischen Organsystems. Die Einzeldrüse beeinflußt nicht nur ihr Erfolgsorgan, sondern das Erfolgsorgan wirkt vielfach auch umgekehrt auf die hormonabgebende Drüse. Diese interglandulären Beziehungen müssen daher ebenso wie die Auswirkung der am Erfolgsorgan sich abspielenden Reaktionen auf andere Inkretdrüsen bei der Untersuchung jeder Hormonfunktion berücksichtigt und gewertet werden.

1. Der Einfluß des Ovariums auf die Sekretion des thyreotropen Wirkstoffes.

Die engen Wechselwirkungen, die zwischen Keimdrüsen, insbesondere Ovarium und Schilddrüse, bestehen, sind allgemein bekannt. Es sei hier nur an die Veränderungen der Thyreoidea in der Pubertät, während der Menstruation und in der Schwangerschaft, sowie an die bei Schilddrüsenerkrankungen und Entfernung dieser Drüse häufig auftretenden Menstruationsstörungen erinnert.

Einen weiteren Beweis für die auf Grund der klinischen Beobachtungen vermuteten Beziehungen zwischen Schilddrüse und Ovarium geben auch experimentelle Untersuchungen[1], nach denen die Entfernung der weiblichen Keimdrüsen in vielen Fällen eine Veränderung der Thyreoidea bedingt. Das histologische Bild entspricht häufig dem des tätigen Organs: Das Epithel der Drüsenbläschen ist erhöht, das Kolloid teilweise resorbiert. Eigene unveröffentlichte Versuche an Meerschweinchen ergaben das gleiche Resultat.

[1] Demel: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **36**, 306 (1923); Engelhorn: Ebenda **29**, 392 (1917).

Auf die Frage nun, wie der Keimdrüsenapparat in den Mechanismus der Schilddrüsentätigkeit eingreift, ob seine Wirkung auf die Thyreoidea eine direkte ist, oder ob es sich um einen komplizierteren Vorgang handelt, an dem vielleicht andere endokrine Organe beteiligt sind, darüber vermögen diese Versuche keine gesicherte Antwort zu geben.

Die in der vorhergehenden Arbeit[2] erwähnte Umstellung der Schilddrüsenfunktion durch Zustandsänderungen des sie beherrschenden Organs — die Vorderhypophyse — macht es nun wahrscheinlich, daß der Ausfall der weiblichen Keimdrüsen in ähnlicher Weise, wie es nach Verabfolgung großer Jodgaben die Regel ist, die Tätigkeit des vorderen Lappens der Hypophyse anregt und damit eine vermehrte Produktion des thyreotropen Wirkstoffes veranlaßt. Die Folge für die Schilddrüse wäre dann die Ausbildung jener Veränderungen, die das Bild der Kastratendrüse kennzeichnen.

Daß diese Auffassung zu Recht besteht, ergibt die Wertbestimmung der thyreotropen Substanz in der Hypophyse.

Methode. Als Versuchstiere dienten junge weibliche Meerschweinchen im Gewicht von 150—250 g. Die Tiere wurden am 18. bzw. 19. Tage nach der operativen Entfernung der Keimdrüsen getötet und ihre Schilddrüsen histologisch geprüft. Zur Bestimmung der thyreotropen Wirksamkeit der Hypophyse wurden die unmittelbar nach dem Tode entnommenen Organe fein zerrieben und in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt den Testtieren (Meerschweinchen) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen intraperitoneal zugeführt. Jedes Tier erhielt insgesamt zwei Drüsen. 24 Stunden nach der letzten Injektion (3. Tag) wurden die vorbehandelten Meerschweinchen getötet und die Schilddrüsen histologisch untersucht. Die zu Vergleichszwecken ausgeführte Auswertung von Hypophysen normaler Meerschweinchen erfolgte in derselben Weise.

Die Rattenhypophyse[3] ist für diese Versuche ungeeignet. Die starke thyreotrope Wirksamkeit, die im Gegensatz zum Meerschweinchen die Hypophyse der normalen Ratte aufweist, läßt die sichere Abgrenzung einer geringen Tätigkeitssteigerung nicht zu.

Den Verlauf des Versuchs gibt die Tabelle 1 wieder.

Das Ausmaß der nach Entfernung des Ovariums sowie nach Injektion von Hypophysen normaler und kastrierter Meerschweinchen auftretenden Schilddrüsenveränderungen zeigen die Abb. 1, 2, 3.

Das Ergebnis und die Deutung dieser Versuche ist kurz zusammengefaßt folgendes:

Die operative Ausschaltung der Keimdrüsen verursacht bei jungen weiblichen Meerschweinchen eine mehr oder weniger ausgesprochene Veränderung der Schilddrüse. Histologisch bietet die Drüse oft das Bild des tätigen Organs. Das Erlöschen der Keimdrüsentätigkeit

[2] A. Loeser: Arch. f. exper. Path. **176**, 697 (1934). — [3] Hohlweg u. Junkmann: Pflügers Arch. **232**, 155 (1933).

Tabelle 1.

Bestimmung der thyreotropen Wirksamkeit von Hypophysen kastrierter Meerschweinchen.

Nr. des Spenders	Schilddrüsenbild des kastrierten Spenders		Nr. des Testtieres	Schilddrüsenbild des Testtieres (Meerschweinchen)
	Epithel	Kolloid		
781	Unverändert	Unverändert	532	Mäßige Epithelerhöhung im Zentrum, Kolloid erhalten
251	Zentral erhöht	„		
796	Unverändert	„	17	Derselbe Befund
235	Zentral erhöht	„		
798	„ und peripher erhöht	Zentral resorbiert	8	Sehr starke Epithelerhöhung im Zentrum, beginnender Kolloidschwund
797	„ erhöht	„ „		
254	„ „	„ „	12	Sehr starke Epithelveränderungen und Kolloidschwund in der ganzen Drüse
233	„ und peripher erhöht	„ „		
239	„ erhöht	„ „	13	Sehr starke Epithelerhöhung und weitgehender Kolloidschwund. Nur die peripher gelegenen Follikel enthalten Kolloid
226	„ und peripher erhöht	„ und peripher resorbiert		
236	„ erhöht	„ resorbiert	14	Zentral: Starke Epithelerhöhung und Kolloidschwund
230	„ und peripher erhöht	Tröpfchensaum		
234	„ „ „ „	Zentral resorbiert	9	Starke Epithelerhöhung und Kolloidschwund im Zentrum der Drüse
229	„ erhöht	Tröpfchensaum		
792	„ „	Unverändert	7	Starke Epithelerhöhung und Kolloidschwund im Zentrum
252	„ „	Zentral resorbiert		
227	„ „	„ „	11	Derselbe Befund
228	„ „	Unverändert		

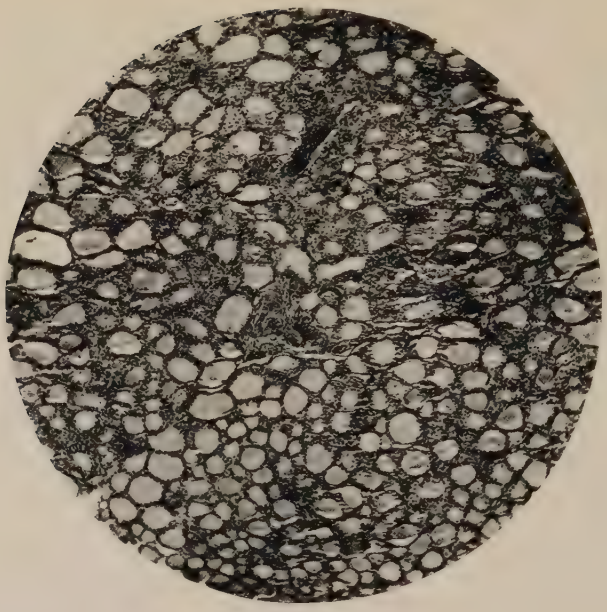


Abb. 1. Meerschweinchenschilddrüse. Zustand nach Entfernung der Ovarien. (18 Tage post operationem.) Vergrößerung 50 mal.

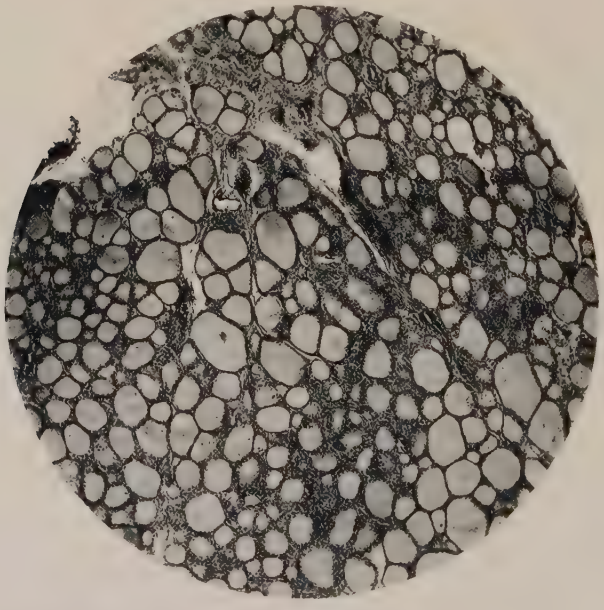


Abb. 2 Meerschweinchenschilddrüse nach Injektion von 2 Hypophysen normaler Meerschweinchen. Vergrößerung 50 mal.

verändert aber nicht nur die Thyreoidea, sondern bewirkt auch eine funktionelle Umstellung der Hypophyse. Die Folge dieser Umstimmung ist eine vermehrte Sekretion des thyreotropen Wirkstoffes und damit eine Anregung der Schilddrüse. Die nach Entfernung der Ovarien häufig zu beobachtende anatomische Umformung der Thyreoidea und die günstige therapeutische Wirkung der schilddrüsenberuhigenden Dijodtyrosinbehandlung[4] bei klimakterischen Beschwerden — Wallungen —, die ebenfalls als Folgeerscheinung der Schilddrüsenveränderung aufgefaßt werden, findet durch diese Versuche ihre zwanglose Erklärung.

Abb. 3. Meerschweinchenschilddrüse nach Injektion von 2 Hypophysen kastrierter Meerschweinchen. Die Veränderungen sind in der ganzen Drüse deutlich ausgebildet. Vergrößerung 50 mal.

2. Beziehungen zwischen dem thyreotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens und den Nebennieren.

Die Aufgabe des thyreotropen Wirkstoffes ist nach den bisherigen Untersuchungen mit der Anregung der Schilddrüsentätigkeit erschöpft. Dieser Tatsache widerspricht nun scheinbar die Beobachtung, daß die Schilddrüse keineswegs das einzige innersekretorische Organ ist, das nach Zufuhr des Hormons eine sichtbare Veränderung erfährt (Oehme, Paal, Kleine[5], Loeser[6]). Neben der Thyreoidea zeigt nämlich auch

[4] Sehrt: Med. Klin. **1933**, S. 1614. — [5] Oehme, Paal u. Kleine: Klin. Wschr. **1932**, S. 1450. — [6] Loeser: Arch. f. exper. Path. **173**, 62 (1933).

die Nebenniere regelmäßig Zeichen, die als Hypertrophie der Drüse gedeutet werden müssen und die gekennzeichnet sind durch eine starke Volumen- und Gewichtszunahme des Organs. Diese Zunahme erreicht bei jungen Meerschweinchen Werte, die zwischen 160,2 und 195,3% schwanken (Loeser[7]).

Vorbedingung für die Ausbildung der Nebennierenveränderungen ist nach meinen Untersuchungen die Gegenwart der Schilddrüse. Bei schilddrüsenlosen Tieren, d. h. Tieren, die wegen des fehlenden Erfolgsorganes auf das thyreotrope Hormon nicht mehr ansprechen, bleibt die durch den thyreotropen Wirkstoff bedingte Hypertrophie aus. Das Auftreten der Nebennierenveränderungen ist daher keine direkte durch die Vorderhypophyse ausgelöste Wirkung, sondern lediglich sekundäre Folgeerscheinung der durch das Hormon bedingten Leistungssteigerung der Schilddrüse.

Für die nähere Erforschung der Beziehungen Hypophyse und Nebennieren war es nun besonders wertvoll zu untersuchen, ob parallel mit den in der Thyreoidea einsetzenden morphologischen Umformungen auch die Nebenniere bereits irgendwelche Veränderungen aufweist.

Zur Entscheidung dieser Frage erhielten Gruppen von je vier oder mehr jungen Meerschweinchen im Gewicht von 150—230 g täglich eine intraperitoneale Injektion des Hypophysenpräparates. Die Einzeldosis betrug in allen Fällen 100 MsE. Die Sektion der einzelnen Versuchsserien erfolgte am 2., 3., 4., 7., 11. und 27. bzw. 28. Tage, d. h. 24 Stunden nach der letzten Injektion. Die Gesamtmenge der zugeführten Substanz war also für die erste Gruppe 100 MsE., für die zweite 200, für die dritte 300, für die vierte 600, für die fünfte 1000, für die sechste 2600 und endlich für die letzte 2700 MsE. Zur Kontrolle der Wirkung wurde neben der histologischen Untersuchung der Schilddrüsen der Glykogengehalt der Leber bestimmt. Die angewandte Methode (Pflüger) und die Vorbereitung der Tiere mit Lävulose war dieselbe, wie sie von Eitel und Loeser[8] in einer früheren Arbeit bereits beschrieben wurde.

Das Ergebnis des ersten Versuchs zeigt die Gruppe 1 der Tabelle 2. Trotz der histologisch nachweisbaren Umstellung der Thyreoidea waren die Nebennieren weder makroskopisch noch mikroskopisch verändert. Das Durchschnittsgewicht der Nebennieren, das bei normalen Meerschweinchen in mg etwa die Hälfte des Körpergewichtes in g beträgt (Loeser[9]), entsprach ebenfalls der Norm.

Bei der zweiten und dritten Gruppe wurde die Injektion über 2 bzw. 3 Tage ausgedehnt. Eine einwandfreie Zunahme des Nebennierengewichtes konnte auch hier noch nicht nachgewiesen werden. Der Mittelwert lag bei 87 bzw. 91 mg.

---

[7] Loeser: Arch. f. exper. Path. **173**, 66 (1933). — [8] Eitel u. Loeser: Ebenda **167**, 383 (1932). — [9] Loeser: Ebenda **173**, 64 (1933).

Tabelle 2.

	Tier Nr.	Tiergewicht in g zu Beginn des Versuches	Tiergewicht in g am Ende des Versuches	Thyreotropes Hormon in MsE. Tagesmenge	Thyreotropes Hormon in MsE. Gesamtmenge	Leberglykogen in mg	Leberglykogen in %	Gewicht der Schilddrüse in mg	Gewicht der Nebenniere in mg
Gruppe 1 (2. Tag)	269	200		100	100	133,9	2,15	37	83
	265	170		100	100	129,3	2,58	30	104
	260	172		100	100	132,1	2,1	30	88
	263	175		100	100	139,3	2,2	34	89
					Durchschnitt:		2,25		91
Gruppe 2 (3. Tag)	276	195		100	200	189,6	3,8	33	82
	278	190		100	200	102,3	2,3	29	85
	281	180		100	200	139,9	2,9	28	71
	277	175		100	200	111,1	2,2	30	80
	274	180		100	200	146,9	2,9	23	101
	268	175		100	200	148,3	2,9	29	103
					Durchschnitt:		2,83		87
Gruppe 3 (4. Tag)	282	192		100	300	138,6	2,6	43	95
	283	191		100	300	105,3	2,1	41	90
	291	190		100	300	182,2	3,1	52	79
	99	196		100	300	98,5	1,9	37	101
	491	155		100	300	82,2	2,1	49	87
					Durchschnitt:		2,4		90,4
Gruppe 4 (7. Tag)	244	160	155	100	600	3,4	0,1	66	127
	248	160	170	100	600	4,4	0,1	68	120
	242	150	160	100	600	23,7	0,8	40	110
	241	170	165	100	600	15,8	0,5	52	115
					Durchschnitt:		0,35		118
Gruppe 5 (11. Tag)	249	177	195	100	1000	—	—	74	114
	250	180	187	100	1000	2,0	0,05	81	150
	251	175	185	100	1000	—	—	66	159
	100	201	190	100	1000	—	—	71	189
	500	212	195	100	1000	—	—	52	192
	243	167	172	100	1000	—	—	96	134
	245	170	165	100	1000	3,1	0,1	70	139
	253	180	192	100	1000	1,8	0,06	72	161
	247	177	175	100	1000	2,5	0,08	64	158
					Durchschnitt:		0,03		155,1
Gruppe 6 (27. Tag)	519	215	185	100	2600	63,2	1,2	58	170
	521	215	195	100	2600	—	—	49	198
	523	205	200	100	2600	19,7	0,4	78	162
	516	190	185	100	2600	6,0	0,12	52	194
	526	200	195	100	2600	—	—	57	154
					Durchschnitt:		0,34		175,6
Gruppe 7 (28. Tag)	528	270	230	100	2700	—	—	112	294
	533	230	205	100	2700	92,7	1,7	74	200
	527	235	195	100	2700	—	—	98	214
	531	180	175	100	2700	—	—	94	175
	536	235	205	100	2700	—	—	110	194
					Durchschnitt:		0,34		215,6

Besondere Beachtung verdienen die weiteren Versuchsgruppen 4, 5, 6 und 7 der Tabelle 2. Mit der am 5. Tage auftretenden Glykogenverarmung der Leber setzt gleichzeitig auch eine starke Gewichtszunahme der Nebenniere ein, die mit der Dauer der Behandlung immer weiter zunimmt. Im einzelnen findet sich beim 6-Tage-Versuch für das Nebennierengewicht ein Durchschnittswert von 118 mg. Die zugehörigen Zahlen für den 10-, 27- und 28-Tage-Versuch sind 155,1, 175,6 und 215,6 mg. Bemerkenswert ist weiter, daß in den beiden letzten Versuchsserien (27- und 28-Tage-Versuch) der Glykogengehalt der Leber trotz der langen Behandlungszeit

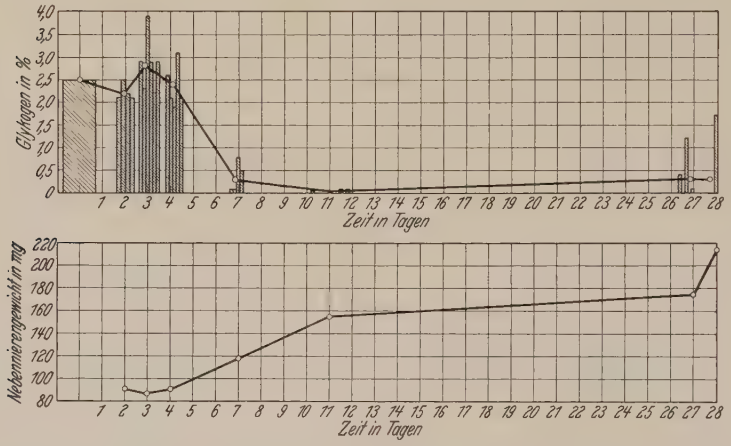


Abb. 4. Oben: Die Wirkung wiederholter Injektionen von thyreotroper Substanz des Hypophysenvorderlappens auf den Glykogengehalt der Leber. Leberglykogengehalt pro Tier in %. Die Linie verbindet die Durchschnittswerte des Leberglykogens der einzelnen Versuchsgruppen. Unten: Die Wirkung wiederholter Injektionen von thyreotroper Substanz auf die Nebennieren. Die Linie verbindet die Durchschnittswerte der Nebennierengewichte der einzelnen Versuchsgruppen.

einen deutlichen Anstieg aufweist. Diese Erscheinung ist ein weiterer Beweis für die Anpassungsfähigkeit des Organismus an die durch die fortgesetzte Hormonzufuhr gestörte Gleichgewichtslage (s. Abb. 4).

Das histologische Bild der normalen und der Nebenniere eines mit 1000 MsE. des Hormons behandelten Meerschweinchens geben die Abb. 5 und 6 wieder. Dem makroskopischen Befund entsprechend zeigt auch das histologische Präparat eine starke Verbreiterung der Rinde. Die Säulen der zona fascicularis erscheinen verlängert. Veränderungen im Lipoidgehalt der einzelnen Zellen konnten in besonderen mit Sudan gefärbten Schnitten nicht beobachtet werden.

Nicht erwähnt wurde bisher das funktionelle Verhalten der veränderten Nebennieren. Leider stehen uns heute noch keine Methoden zur Verfügung, die es erlauben, den Gehalt des Nebennierenrindenhormons

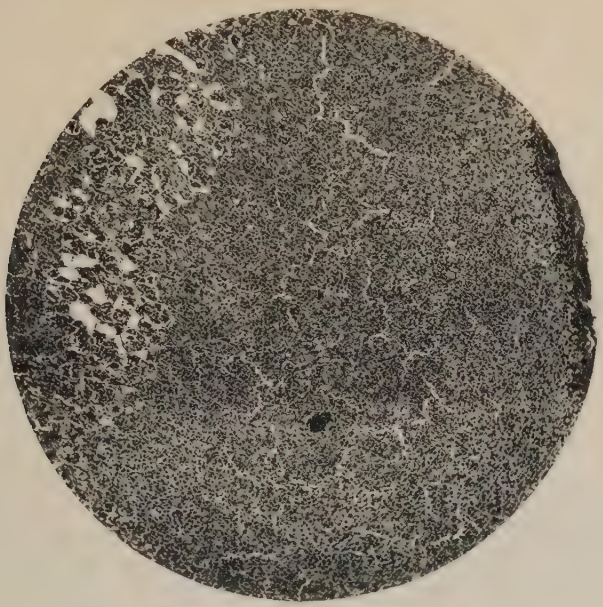


Abb. 5. Nebenniere eines normalen Meerschweinchens. Vergrößerung 50 mal.

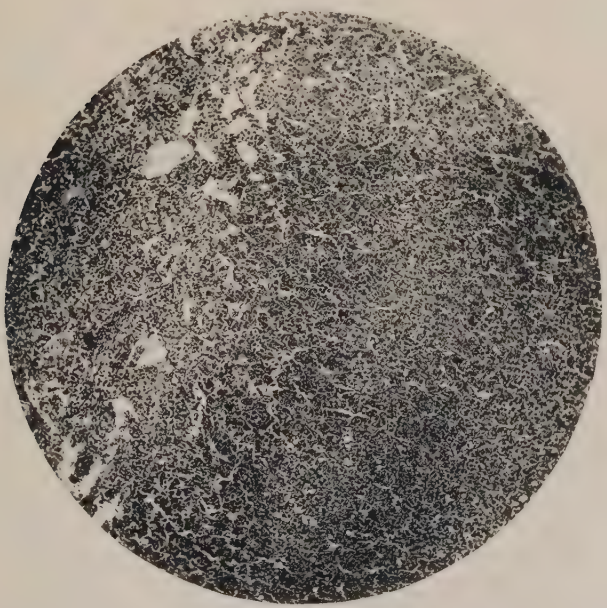


Abb. 6. Nebenniere eines mit 1000 MsE. des thyreotropen Hormons behandelten Meerschweinchens. Vergrößerung 50 mal.

in der einzelnen Drüse zu erfassen. Die Funktionsprüfung mußte daher auf die Bestimmung der im Organ vorhandenen Adrenalinmenge beschränkt werden.

Methode. Nach den Angaben von Frowein[10]) wurden die sofort nach dem Töten der Tiere (Nackenschlag) entnommenen Nebennieren frei präpariert, gewogen und mit Sand fein zerrieben. Der Organbrei wurde sodann mit soviel n/10 HCl versetzt, daß die Endkonzentration der entstandenen Lösung 2% betrug. Nach Zugabe von 10%iger Natriumacetatlösung (p-Nitrophenol) wurde der Extrakt schnell zum Sieden erhitzt, sofort in Eiswasser abgekühlt und filtriert. Durch Verdünnen des klaren Filtrates mit Wasser erhält man einen 1%igen Auszug, der sofort auf seine Wirksamkeit untersucht werden kann. Die Auswertung der adrenalinhaltigen Lösung erfolgte im Blutdruckversuch am Kaninchen, dessen Gefäßzentren in der Medulla oblongata durch Injektion von 1 ccm einer 10%igen Novocainlösung ausgeschaltet waren (Trendelenburg[11]).

Abb. 7. Bestimmung des Adrenalingehaltes der normalen (E_1) und der durch das thyreotrope Hormon der Vorderhypophyse veränderten Meerschweinchennebenniere (E_2, E_3, E_4) im Blutdruckversuch. (Testtier: Kaninchen. Ausschaltung des verlängerten und des oberen Halsmarkes durch 10%ige Novocainlösung nach Trendelenburg.) Die injizierte Extraktmenge betrug in allen Fällen 1 ccm = 0,01 g Nebennierengewebe. A = Adrenalinvergleichslösung.
A_1 = 0,010 mg Adrenalin, A_3 = 0,006 mg Adrenalin,
A_2 = 0,008 mg Adrenalin, A_4 = 0,004 mg Adrenalin,
A_5 = 0,002 mg Adrenalin.

Die Einzelheiten dieser Versuche, die keine Zunahme des Adrenalingehaltes in den geprüften Organen erkennen ließen, sind aus der vorstehenden Abb. 7 ersichtlich.

Das Ergebnis dieser experimentellen Untersuchung ist eindeutig:

Die nach Zufuhr des thyreotropen Hormons auftretenden Veränderungen der Nebennieren sind keine direkte Folge der Hormonwirkung, sondern Auswirkungen der am Erfolgsorgan der Vorderhypophyse — Schilddrüse — sich abspielenden Reaktionen. Nebennierenveränderungen und Umformung der Thyreoidea gehen nicht parallel. Trotz Anregung der Schilddrüsentätigkeit bleibt das Gewicht der Nebennieren zunächst konstant. Die Gewichtszunahme tritt erst nach einer gewissen Latenzzeit auf, die etwa 5 Tage beträgt. Mit dem dann einsetzenden Glykogenschwund der Leber wird gleichzeitig auch das morphologische Bild der Nebenniere verändert.

---

[10] Frowein: Biochem. Z. **134**, 561 (1923). — [11] Trendelenburg in Heffter: Handb. d. exper. Pharmakol. II_2, S. 1223. Berlin, Springer, 1924.

Welche Bedeutung den diesen Beziehungen zugrunde liegenden Vorgängen zukommt, darüber lassen sich wohl Vermutungen anstellen, die endgültige Entscheidung wird aber erst dann zu erwarten sein, wenn es gelungen ist, die Bedeutung der Nebennierenrinde für den Organismus restlos zu erfassen.

Zusammenfassung.

Die Analyse jeder endokrinen Wirkung muß die enge Verkettung und das Ineinandergreifen des gesamten innersekretorischen Organsystems berücksichtigen und werten. Die Wechselbeziehungen zwischen der schilddrüsenwirksamen Substanz der Hypophyse und anderen Organen mit innerer Sekretion treten besonders deutlich gegenüber den Ovarien und den Nebennieren hervor.

Die operative Ausschaltung der weiblichen Keimdrüsen verursacht bei jungen Meerschweinchen eine Veränderung der Schilddrüse. Das histologische Bild ist das des tätigen Organs. Das Erlöschen der Keimdrüsentätigkeit verändert aber nicht nur die Thyreoidea, sondern bewirkt auch eine funktionelle Umstellung der Hypophyse. Die Folge dieser Umstimmung ist eine nachweisbar vermehrte Sekretion des thyreotropen Wirkstoffes und damit eine Anregung der Schilddrüse.

Die Schilddrüse ist keineswegs das einzige innersekretorische Organ, das durch die Injektion der thyreotropen Substanz verändert wird. Auch die Nebennieren, und zwar vorwiegend ihr Rindenteil, zeigen regelmäßig Erscheinungen, die als Hypertrophie der Drüse gedeutet werden müssen und die gekennzeichnet sind durch eine starke Gewichts- und Volumenzunahme des Organs.

Die Veränderungen der Nebennieren sind keine direkte Folge des Hormoneinflusses, sondern Auswirkungen der am Erfolgsorgan der Vorderhypophyse — Schilddrüse — sich abspielenden Reaktionen.